

Über Ringschließungsreaktionen in der Ephedrinreihe

von

BENNO SCHWEITZER

1956

Über Ringschliessungsreaktionen in der Ephedrinreihe.

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz



Eingereicht von
Benno Schweitzer
geboren in
Kastellaun

Mainz 1956

Dekan:

Prof.Dr. H.Rohrbach

Berichterstatuer:

Prof.Dr. H.Albers

Berichterstatter:

Prof.Dr. H.Rochelmeyer

Tag der mündlichen Prüfung: 16. März 1956

Datum des Diploms 16.3.1956

Meiner lieben Mutter!

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

Dem Direktor des Institutes, Herrn Professor Dr. Ha.Rochelmeyer, sowie Herrn Professor Dr.H.Albers, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung die Arbeit entstand, möchte ich auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank für die mir zuteil gewordene Unterstützung aussprechen.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung	Seite	1
Ringschliessungsreaktionen zum Thiazolidon-System	"	8
Diskussion zur Konstitution der dargestellten Thiazolidine	"	13
Zur Ringöffnungstendenz des Imino-Ephedrins	"	15
Ringschliessung zum Oxazolidonsystem	"	18
Experimenteller Teil	"	20
Anhang: Versuche zur Synthese von 2,1-Hydraminen durch hydrierende Kondensation	"	37
Zusammenfassung	"	56

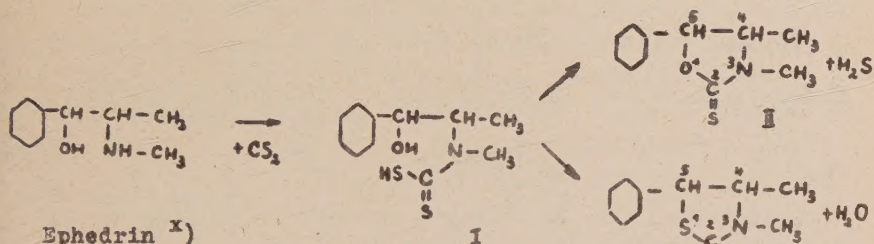
Das 1887 durch Nagai entdeckte und inzwischen auf verschiedenen Wegen synthetisierte Alkaloid Ephedrin hat bis heute seine Bedeutung als Arzneimittel trotz Vorhandenseins einer grösseren Anzahl strukturmässig und auch pharmakologisch verwandter Derivate unvermindert beibehalten können. Die Indikationsbereiche sind heute sogar noch völlig übereinstimmend mit denjenigen der bereits im Altertum bekannten chinesischen Droge Ma-Huang, deren Wirkstoff das Ephedrin war.

Die Bedeutung des Ephedrins als Sympathicomimeticum liegt in seiner Pressor- und Vasoconstriktor-Wirkung, welche zwar geringer als die des Adrenalins, dafür aber länger anhaltend und auch bei peroraler Gabe vorhanden ist. Eine zentrale, analeptische Wirkung liegt durch Anregung des Atemzentrums in einer Verstärkung der Atmungstiefe vor. Infolge der Beeinflussung des Vasoconstriktorensystems findet Ephedrin Verwendung bei Hypotonien. Eine weitere wichtige Anwendung liegt in der Asthmabehandlung bei der Lösung von Bronchialspasmen. Als Nebenerscheinungen werden Pupillenerweiterung und geringe lokalanaesthetische Effekte beobachtet. Hervorzuheben ist, dass die natürliche, linksdrehende Form des Ephedrins wirksamer ist als die rechtsdrehende wie auch als die stereomere Pseudoform.

Den eigentlichen Angriffspunkt des Ephedrins sieht Gaddum (2) nach Beobachtungen von Blaschko, Richter und Schlossmann (3) in der Hemmung eines Fermentsystems, der Aminooxydase, welche normalerweise den Adrenalinabbau im Körper bewirkt. Dabei wird das Ephedrin durch das Fermentsystem nicht angegriffen, doch blockiert es dessen Wirkung und steht damit in gleicher Beziehung zum Adrenalin wie das Physostigmin zum Acetylcholin (Hemmung der Cholinesterase).

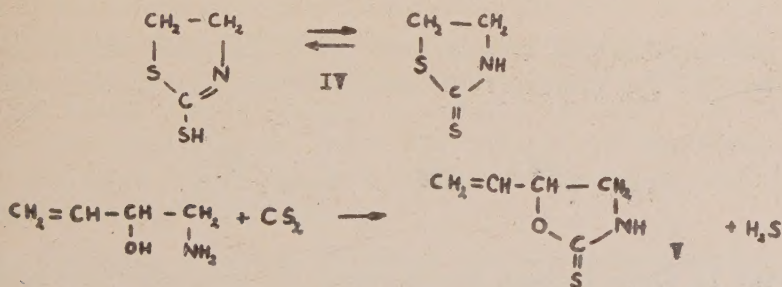
In der vorliegenden Arbeit sollten Ringschliessungsreaktionen des Ephedrins, insbesondere die Bildung von Thiazolin- und Oxazolinssystemen, untersucht werden, die an den beiden funktionellen Gruppen - der Hydroxyl- und der Methylaminogruppe - angreifen. - So sollte eine Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff über die Stufe des Dithiocarbaminates (I) zu zwei pharmakologisch interessanten Verbindungstypen führen können, entweder

unter intramolekularer Schwefelwasserstoffabspaltung zu einem 2-Thion-oxazolidonderivat (II) oder unter Wasserabspaltung zu



einem cyclischen Dithiokohlensäureesteramid, dem 2-Thio-thiazolidon (III).

Bei solchen Ringschliessungsreaktionen zwischen 1,2-Hydraminen und Schwefelkohlenstoff ist nicht vorauszusehen, wie die Reaktion abläuft. Während beim einfachen Aminoethanol unter Wasser-
austritt ein 2-Merkapto-thiazolin-(4,5) (IV) (4) entsteht, wird

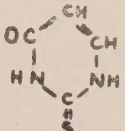
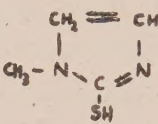
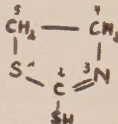
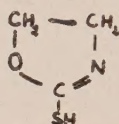


bei der Synthese des (racemischen) thyreostatischen Wirkstoffes von Brassica-Arten^{xx)} aus 1-Vinyl-2-aminoethanol-(1) und Schwefelkohlenstoff unter Schwefelwasserstoffaustritt das 5-Vinyl-2-thion-oxazolidon (V) gebildet (5).

x) Zwischen dem natürlich vorkommenden (-)-Ephedrin und dem synthetischen, racemischen ([±])-Ephedrin (Ephetonin) wird im folgenden nur dann unterschieden, wenn das (-)-Ephedrin und sein Racemat ein grundsätzlich verschiedenes Verhalten zeigen. Für die vorliegenden, allgemeinen Erörterungen ist die optische Isomerie meistens ohne Belang. Der experimentelle Teil gibt über die tatsächlich verwendeten Stoffe Auskunft.

xx) = schwarzer Senf Brassica nigra, auch in Steckrübe Beta vulgaris.

Die Systeme der genannten Verbindungen gehören zur Gruppe der Thyreostatica^{x)}; einige typische Vertreter sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

$K \cdot SCN$	$H_2N - \overset{\overset{ }{S}}{C} - NH_2$	$CH_2 - COOH$ $ $ $S - \overset{\overset{ }{S}}{C} - NH_2$
Kaliumrhodanid	Thioharnstoff	Thiocarbaminyl-thioglykolsäure
		
Thiouracil u. Derivate	1-Methyl-2-merkapto-imidazol (IX)	2-Merkapto-thiazolin (IV)
		
	2-Merkapto-oxazolin	

Die pharmakologische Wirkung wird von G. Hagelloch und K. Liebermeister (6) dem tautomeriefähigen System zugeschrieben; sie

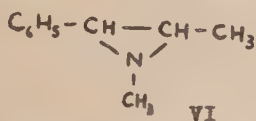


besteht in einer Hemmung der Synthese des Schilddrüsenhormons, d.h. angebotenes Jod kann nicht mehr zum wirksamen Hormon verarbeitet werden. Damit erfolgt eine Senkung des Grundumsatzes (7).

Es ist bemerkenswert, dass bei Ersatz des Schwefels am C-Atom 2 durch Sauerstoff keine antithyreoidale Wirkung mehr auftritt (8). Bei Systemen mit der $=N-C=S$ -Gruppierung werden keimhemmende Effekte beobachtet (7).

x) vgl. Goodman-Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (II. Ed.), 1955, Seite 1543 uf.
xx) "Favistan" der Asta-Werke, Brackwede i. W.

Ich untersuchte zunächst eingehender die Möglichkeiten zur Synthese des 5-Phenyl-3,4-dimethyl-2-thion-thiazolidons (III). Um das Verbleiben des Schwefels im Ring zu gewährleisten, verwendete ich als Ausgangsprodukt ein durch seine Reaktionsfähigkeit interessantes Äthyleniminderivat des (racemischen) Ephedrins, das leicht zugängliche N-Methyl-1-phenylpropan-1,2-epimid^{x)} (VI), im folgenden kurz "Imino-ephedrin" genannt, in der Erwartung, dass es sich leicht mit Schwefel-



kohlenstoff umsetze, so wie dies bei seinem Grundkörper, dem Äthylenimid, durch Bildung des 2-Merkapto-thiazolin-(4,5) (IV) der Fall ist (9). - Vom

konfigurativen Standpunkt aus gesehen, liegt in diesem Imino-derivat eine stabilisierte cis-Form vor, die zu keinerlei Umlagerung fähig ist und die man bei weiteren Umsetzungen als Basis ansehen darf für konfigurative Ableitungen.

Das Imino-ephedrin hatte wahrscheinlich bereits Z.Földi (10) in Händen, als er das von ihm hergestellte α -Brom- γ -ephedrin-hydrochlorid mit Alkali behandelte und dabei zu einer nicht näher untersuchten flüssigen Base von charakteristisch starkem Geruch gelangte. Die Darstellung der reinen Base gelingt leicht aus der obigen Bromverbindung, sie stellt eine farblose, leicht ölige Flüssigkeit vom Kp. 154 - 156° (16 mm) mit angenehmem mentholartigen Geruch dar. Als Arzneistoff findet sie neuerlich in Hustenmitteln^{xx)} Verwendung.

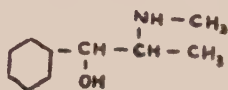
Durch Umsetzung des Imino-ephedrins mit Schwefelkohlenstoff gelingt es nach der Erwartung, eine Ringerweiterung zum erstrebten 2-Thion-thiazolidon (III) zu erzielen.

Für die Synthese des entsprechenden 5-Phenyl-3,4-dimethyl-2-thion-oxazolidons (II) wurde der einleitend angedeutete Weg einer direkten Umsetzung des Ephedrins mit Schwefelkohlenstoff gewählt. Für ihn ist es wichtig, zunächst Klarheit zu gewinnen über die räumliche Lage der am Ringschluss beteiligten funktionellen Gruppen, da nur deren cis-Stellung eine Cyclisierung

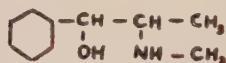
x) Die Benennung wurde analog der bekannten Benennung der Epoxyde gewählt.

xx) Wirkstoff des "Pectamed" der Firma E.Merck, Darmstadt.

sulässt. Beim Ephedrin ergab sich daher die Frage, ob die Konfiguration mit Bezug auf die Stellungen der Hydroxyl- und der Methylaminogruppe einer cis- oder trans-Form zuzuordnen ist^{x)}. Von Leithe (11) wurde vermutet, dass im natürlichen (-)-Ephedrin die Gruppen einander in cis-Konfiguration naheständen und dass sie im enantiomeren ψ -Ephedrin in trans-Konfiguration voneinander entfernter seien, doch äusserten bereits Späth und Göring (12) gegensätzliche Ansichten, zu denen auf Grund elektrostatischer Überlegungen über die Anziehung und Abstossung der Gruppen auch H.F.Manske und Tr.B.Johnson (13) kamen.



Ephedrin

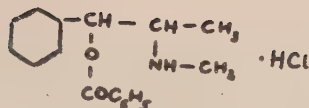
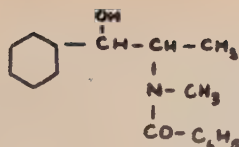


ψ -Ephedrin

Das Isomerenpaar (-)- und (+)-Ephedrin sowie deren Racemat ("Ephetonin"), hat demnach die trans-Konfiguration I, während die entsprechenden ψ -Ephedrine die cis-Konfiguration II besitzen.

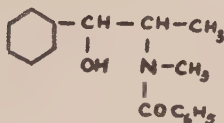
Diese Konfigurationsbilder werden erhärtet durch die von Welsh und Mitarbeitern (14) untersuchten und von mir in einer Nacharbeit experimentell bestätigten Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der diastereomeren N-Benzoylverbindungen bei Gegenwart von alkoholischer Salzsäure. N-Benzoyl- ψ -ephedrin lagert sich äusserst rasch um in die O-Benzoyl- ψ -verbindung, während N-Benzoyl-ephedrin sich erst im Verlaufe einer längeren Zeit umlagert, wobei der Benzoylwanderung die Inversion zur ψ -Konfiguration vorausgeht. Diese Erscheinungen lassen eine begrenzte freie Drehbarkeit an den beiden Asymmetriezentren vermuten, doch wurde diese von anderen Autoren wie Freudenberg (15) und Welsh (14) auf Grund von Molekülmodellen angezweifelt. Die Annahme einer begrenzten Drehbarkeit (16) lässt

x) vgl. dazu die eingehende Erörterung bei G.Muther, Diplomarbeit Mainz 1955.



(-)-N-Benzoyl-Ephedrin

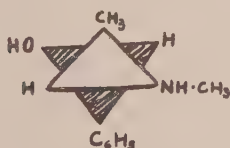
(+)-O-Benzoyl- ψ -Ephedrin



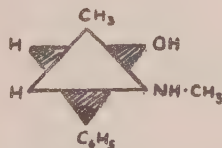
(-)-N-Benzoyl- ψ Ephedrin

sich hingegen unterstützen durch Messungen und Auswertungen der Wirkungsbereiche der entsprechenden van der Waal'schen Anziehungskräfte der Atomgruppierungen. Fodor (16) nimmt an, dass die Hydroxylgruppe leichter durch Umlagerung als durch freie Drehung eine der Acylaminogruppe benachbarte (nahe) Stellung einnehmen kann.

Ein verhältnismässig klares Bild der sogenannten "Conformationen"^{x)} von (-)-Ephedrin und (+)- ψ -Ephedrin übermitteln die folgenden Formelbilder nach J.Close (17):



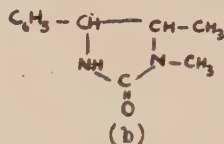
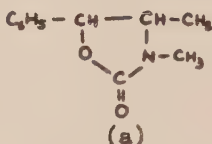
(-)-Ephedrin



(+)- ψ -Ephedrin

x) Unter dem Begriff der Conformation (=Constellation) versteht man die verschiedenen räumlichen Formeln, die ein Molekül infolge freier Drehbarkeit annehmen kann -dabei auch die Lage entfernterer Atome umfassend.
vgl. W.Hückel, Dtsch.Apoth.Ztg. 13, 302 (1955)

Für den Nachweis einander genäherter Molekülgruppen wurde auch die - in ihrer Beweiskraft wohl strittige - Umsetzung der diastereomeren Verbindungen mit Harnstoff herangezogen (17): aus (+)- ψ -Ephedrin ergibt sich ein 3-Oxazolidon (a), während (-)-Ephedrin ein 2-Imidazolidon (b) liefert.



Es wird angenommen, dass der Harnstoff bei der Schmelze (170 - 210°) in Cyansäure zerfällt, welche ihren Angriffspunkt an der basischen Gruppe hat und ein intermediäres Ureidoderivat bildet. Da sich die endständige Aminogruppe beim ψ -Ephedrin in naher Nachbarschaft der Hydroxylgruppe befindet, kann die Bildung des Oxazolidons leicht eintreten, während es beim Ephedrin relativ schwierig ist, die beiden funktionellen Gruppen zusammen zu bringen. Hier soll ein "rückwärtiger" Angriff auf das α -Kohlenstoffatom erfolgen, verbunden mit einer nachfolgenden Eliminierung der Hydroxylgruppe.

Es ist nach den vorstehenden Ableitungen zu erwarten, dass die erstrebte Bildung des Thioxalidons II durch Umsetzung von Ephedrin mit Schwefelkohlenstoff zu nicht zu sehr hohen Ausbeuten führen wird, denn eine Ringschliessung kann erst nach Umlagerung zur cis-Form des ψ -Ephedrins erfolgen. Die analoge Umsetzung des ψ -Ephedrins sollte bessere Ausbeuten erwarten lassen.

Ringschliessungen zum Thiazolidon-System.

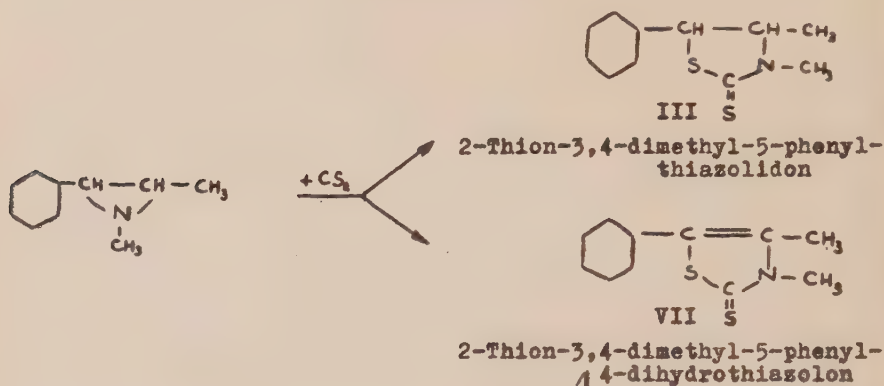
Bereits beim Vermischen von Imino-ephedrin mit Schwefelkohlenstoff ist nach kurzer Zeit der Beginn einer Reaktion festzustellen; die zunächst klare und leicht bewegliche Flüssigkeit wird gelb und nimmt eine viscöse Konsistenz an^{x)}, doch ist die Isolierung kristalliner Produkte aus diesem Reaktionsstadium nicht möglich. Erst nach mehrstündigem Erhitzen äquimolarer Mengen der Ausgangsprodukte auf etwa 60° im geschlossenen Rohr gelang es unter grossen Schwierigkeiten, einzelne Kristalle des erwarteten 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons III in Form derber Nadeln vom Fp. 114° zu isolieren. Offensichtlich waren nur geringe Mengen an Substrat in Reaktion getreten. Nach vielfachen Vorversuchen zur Erhöhung der Ausbeute erwies sich die mehrstündige Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 250° und die Anwendung überschüssigen Schwefelkohlenstoffs als zweckmässig. Dabei wird unter anderem Schwefelwasserstoff gebildet, sodass eine beträchtliche Drucksteigerung im Einschlussrohr eintritt. Der Rohrinhalt erstarrt nach kurzer Zeit kristallin. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus absolutem Äthanol lassen sich derbe, balkenartige Kristallnadeln vom Fp. 114° und der Zusammensetzung $C_{11}H_{13}NS_2$ in etwa 60%iger Ausbeute isolieren, welche unlöslich in Wasser wie auch in konzentrierter Salzsäure und löslich in Alkohol und Benzol sind.

Als Nebenprodukt tritt in geringer Menge (etwa 1 %) eine Verbindung $C_{11}H_{11}NS_2$ auf, die sich vom Hauptprodukt durch den Mindergehalt zweier Wasserstoffatome unterscheidet. Sie wird durch wiederholte fraktionierte Kristallisation abgetrennt. Sie bildet feine verfilzte Nadeln vom Fp. 154°, die in Wasser unlöslich und löslich in Alkohol und Benzol sind.

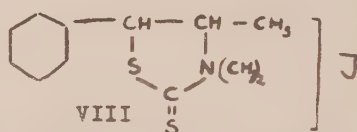
Es muss also unter den Reaktionsbedingungen mit Hilfe des im

x) In der Textil-Technik werden aus Iminen und Schwefelkohlenstoff harzartige Produkte zum Animalisieren von Kunstfasern hergestellt.

Überschuss vorhandenen Schwefelkohlenstoffs eine partielle Dehydrierung erfolgt sein. Die dafür einzige Angriffsmöglichkeit ist die 4,5-Bindung des Thiazolidon-Systems, sodass die folgenden Reaktionsformeln aufzustellen sind:



Zur Charakterisierung und zur Gewinnung wasserlöslicher Derivate und ihrer eventuellen pharmakologischen Prüfung wurde das Thiazolidon III mit Hilfe von Methyljodid in das gut wasserlösliche quaternäre Ammoniumsalz VIII (Fp. 125°) überführt.

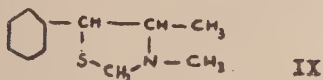


2-Thion-3,3'-dimethyl-4-methyl-5-phenyl-thiazolidonium-jodid.

Das heterocyclische Ringsystem des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons ist von ausserordentlicher Beständigkeit; selbst unter extremen Bedingungen - Erhitzen bis 250° mit konzentrierter Salzsäure im Einschlussrohr - ist eine Ringaufspaltung nicht zu erreichen. Lediglich nach Einwirkung von Dioxan-Salzsäure-Gemisch (HCl-Gehalt etwa 60%) bei 150° ist eine Zersetzung an auftretendem Schwefelwasserstoff- und Senfölg- Geruch zu erkennen. Definierte Spaltprodukte konnten jedoch

trotz umfangreicher Bemühungen nicht isoliert werden. - Das 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon unterscheidet sich damit wesentlich von dem mit Salzsäure spaltbaren Grundkörper, dem Thiazolin-2-mercaptan IV (18).

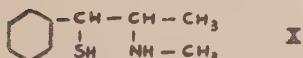
Die Reduktion mit Natriumamalgam führt unter Entstehen von Schwefelwasserstoff zu uneinheitlichen Produkten, aus denen nur das um ein Schwefelatom ärmere 3,4-Dimethyl-5-phenyl-thiazolidin IX in Form seines wasserlöslichen Chlorhydrates isoliert werden konnte.



Dieses Thiazolidin zeigt bemerkenswerterweise eine lokalanaesthetische Wirkung (Zungenspitze). Zum ersten Mal ist damit eine Verbindung beschrieben, welche die nach H. Albers und G. Muther^{xx)} für die lokalanaesthetische Wirkung verantwortlich zu machende Dreiergruppierung S N (bzw. O C_N) in einer am Kohlenstoff nichtsubstituierten Form enthält.

Als ein bei der Ringspaltung auftretendes Produkt hätte allenfalls das bisher unbekannte, pharmakologisch interessante α-Merkapto-γ-ephedrin (X) erwartet werden können x)

Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Seine Synthese durch Umsetzung von α-Brom-γ-ephedrin mit Kaliumsulfhydrat ist nicht möglich, da sich sofort Imino-ephedrin bildet.

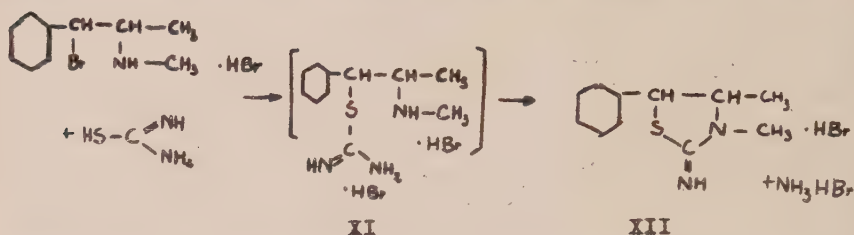


Die Unlöslichkeit des beschriebenen 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons in Wasser und Säuren liess den Wunsch nach der Synthese eines besser löslichen Thiazolidons entstehen. Bei der Umsetzung von α-Brom-γ-ephedrin mit Thioharnstoff war zu erwarten, dass über das α-Isouthioharnstoffderivat (XI) eine Ringschliessung zu einem Imino-thiazolidon (XIII) erfolgen sollte. In der Tat entsteht das erwartete 2-Imido-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon (XII), ein Produkt, welches in einem

xx) Diplomarbeit G. Muther, Mainz 1955

x) Acrylmerkaptoverbindungen ähnlichen Baues sind von Cason und Wanser (Journ. Am. Chem. Soc. 73, 142 (1951)) hergestellt worden.

nachträglich zu meiner Kenntnis gelangten Patent kurz vorher



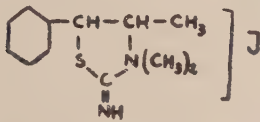
beschrieben (19) und auf einem verwandten Weg durch Umsetzung von α -Halogen- γ -ephedrin mit Kalium- oder Ammoniumrhodanid in basischem Medium erhalten wurde. Das als Zwischenprodukt anzunehmende Isothioharnstoffderivat (XI) - dessen Hydrolyse das α -Merkapto- γ -ephedrin geliefert hätte - ist offenbar so unbeständig, dass es sich selbst in neutralem Milieu sofort unter Ammoniakabspaltung zum Ring schliesst, wobei als weiteres Zwischenprodukt möglicherweise α -Rhodan- γ -Ephedrin auftritt. Dieses kann in saurem Medium mit Hilfe von Kalium- oder Ammoniumrhodanid als rhodanwasserstoffsäures Salz erhalten werden. Die freie Base des α -Rhodan- γ -ephedrins ist nicht darstellbar^{xx)}; beim Versuch einer Freilegung aus den Salzen geht sie in alkalischem Milieu sofort in das ringgeschlossene 3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-imido-thiazolidon (XIII) über. Die racemische freie Base schmilzt bei 88 - 92°, die aus natürlichem Ephedrin erhältliche, optisch aktive Base bei 78 - 79°. Die gleiche Base wird auch aus dem Hydrorhodanid des (-)-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-imido-thiazolidons, dem "Priatan" erhalten. Der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

Das 3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-imido-thiazolidon verfügt über eine ähnliche Beständigkeit, wie sie oben für das 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon (III) beschrieben wurde.

Das (-)-3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-imido-thiazolidon ist der Wirkstoff des "Priatan"^{x)}, dessen Hauptanwendungsbereich in seiner Wirkung als Spasmolyticum mit besonderer Wirkung bei Affektionen der Atemwege und in der Unterstützung der Sekretolyse begründet liegt; der Indikationsbereich umfasst asthmatische.

xx) Im Gegensatz zu den Angaben des zitierten Patentes (19).
x) Chemische Fabriken Knoll AG., Minden.

und allergisch bedingte Beschwerden und die damit verbundenen Folgeerscheinungen. Die Base besitzt lokalanästhetische Wir-



Im Zuge der Erfahrungen mit Imino-Ephedrin war es naheliegend, dessen Ringerweiterung auch durch Umsetzung mit Ammoniumrhodanid oder Thioharnstoff zu versuchen. In der Tat entsteht beim einfachen Zusammenschmelzen der Komponenten oder beim Zutropfen der Base zur homogenen Schmelze des Rhodanids bzw. des Thioharnstoffs das 2-Imido-thiazoliden XII (als Hydrorhodanid), womit eine neue Herstellungsmethode aufgezeigt ist.

Diskussion zur Konstitution der dargestellten Thiazolidine.

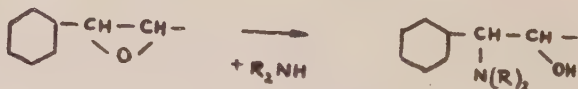
Der Erhalt gleicher Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von Iminoephedrin mit Ammoniumrhodanid bzw. mit Thioharnstoff und bei den analogen Umsetzungen des α -Rhodan- γ -Ephedrins zum 2-Imido-thiazolidon XII spricht dafür, dass die Ringöffnungstendenz des Dreieringes im Iminoephedrin am α -Kohlenstoffatom eindeutig bevorzugt ist, und dass im ersten Fall eine Ringöffnung am β -Kohlenstoffatom unter Bildung eines 2-Imido-3,5-dimethyl-4-phenyl-thiazolidons XIV



praktisch nicht statthat. Über die Konstitution des aus Iminoephedrin und Schwefelkohlenstoff erhaltenen 2-Thion-thiazolidons III ist der stillschweigend gezogene Analogieschluss, es handle sich um eine Konstitution gemäss der Formel III und nicht um das isomere 2-Thion-3,5-dimethyl-4-phenyl-thiazolidon gemäss XV, jedoch bisher nicht streng bewiesen. Es ist in diesem Zusammen-

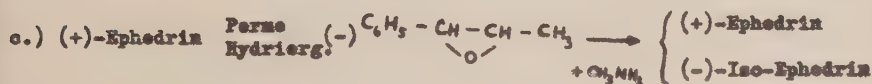
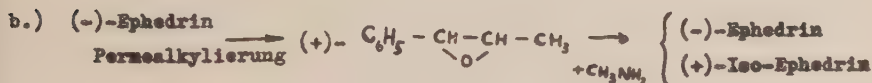
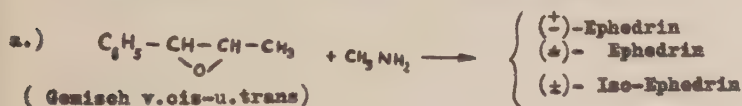


hang darauf hinzuweisen, dass sich entsprechende Epoxyde bei der Umsetzung mit sekundären Aminen zum β -Kohlenstoff hin öffnen unter Bildung von 2,1-Hydraminen, während sie mit



primären Aminen sowohl 1,2-Hydramine wie auch 2,1-Hydramine bilden.

Das zeigen eingehende Untersuchungen von Fournneau und Benoit (20), die folgende Reaktionen durchführten:



Die Umsetzung von Butadien-epoxyd mit Ammoniak führt zu dem bereits erwähnten 1-Vinyl-2-amino-Äthanol-(1):



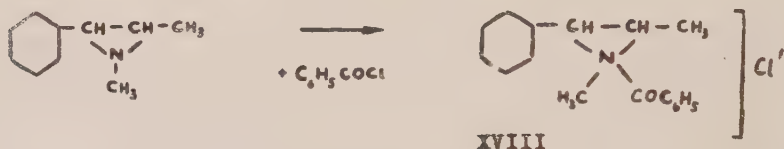
Eine bündige Entscheidung zwischen den Formeln III und XV für das 2-Thion-thiazolidon wird durch Synthese des "2,1"-Thiazolidons über das Iso-Ephedrin die Aufgabe einer anderen Arbeit sein. In der vorliegenden sei nur eine Beobachtung über die Ringöffnungstendenz des Iminoephedrins angeführt, welche für die Formel III spricht.

Eine Hydrierung des in seiner Konstitution gesicherten 3,4-Dimethyl-5-phenyl-imido-thiazolidons XII hätte bei Annahme dieser Formel III zu dem gleichen Thiazolidon IX führen müssen, wie es als Hydrierungsprodukt des fraglichen 2-Thion-thiazolidon vorher formuliert wurde. Eine entsprechend versuchte Hydrierung mit Natriumamalgam in absolutem Alkohol zeigte indes keine Abspaltung von Ammoniak, sodass dieser einfachste Konstitutionsbeweis zunächst ausschied.

Zur Ringöffnungstendenz des Iminoephedrins.

(±)-Iminoephedrin zeigt seine besondere Reaktionsfähigkeit auch bei der sehr heftigen Umsetzung mit Benzoylchlorid. Lässt man diese in benzolischer Lösung im Sinne einer Schotten-Baumann-Reaktion bei Gegenwart von Natriumcarbonat ablaufen, wird nach der Aufarbeitung in guter Ausbeute das lokalanaesthetisch wirksame O-Benzoyl- ψ -ephedrin-hydrochlorid^{x)} vom Fp. 179° erhalten. Es hat sich also unter Öffnung des Dreieringes das *sis*-System des ψ -Ephedrins gebildet.

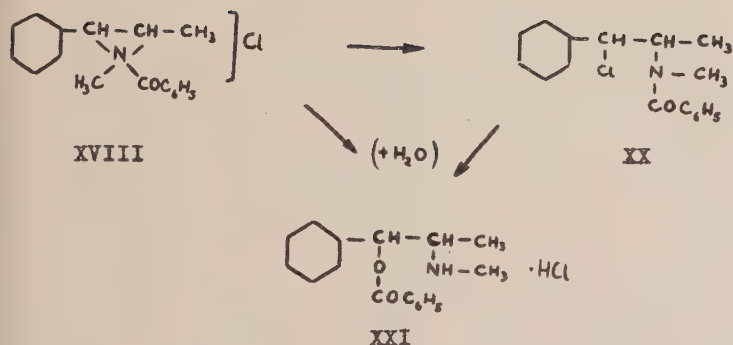
Sicherlich ist die erste Reaktionsstufe die Bildung des quarternären Benzoylammoniumsalzes XVIII:



In Analogie zu der von C. Mannich und Fr. Schmitt (21) beobachteten Anlagerung von Benzoylchlorid an die dem Epimid analogen Phenyl-äthylen-epoxyde, wobei unter Ringöffnung α -Chlor- β -Benzoxyverbindungen (XIX) entstehen, kann entweder angenommen werden, dass, wie dort der Epoxydring so hier der Epimidring sich öffnet unter Bildung der α -Chlor- β -Benzamidoverbindung XX, und dass deren sehr bewegliches α -Chloratom mit Wasser zur



x) Zur Kontrolle wurde dieses durch Benzoylierung von (±)-Ephedrin (unter Umlagerung in ψ -Ephedrin) analog den Angaben von L. Welsh (Journ. Am. Chem. Soc. 71, 3500 (1939)) dargestellt; die Produkte waren identisch.



Hydroxylgruppe verseift und diese durch Acylwanderung unmittelbar benzoyliert wird, oder dass unter dem Einfluss von Wasser das quarternäre Salz XVIII direkt übergeht in das O-Benzoyl- γ -ephedrin XXI.

Für beide Mechanismen darf angenommen werden, dass die Acylwanderung von der β -Aminogruppe zu einer konfiguratив in der cis-Stellung zu dieser entstehenden α -Hydroxylgruppe sehr rasch erfolgt.

Unbeschadet des Reaktionsmechanismus erscheint es für die vorherigen Untersuchungen über die Konstitution des aus Iminoephedrin und Schwefelkohlenstoff gebildeten 2-Thion-thiazolidons bedeutsam, dass sich der Epimid-Dreiering zum α -Kohlenstoffatom hin geöffnet hat. Die angenommene Formulierung III für das erhaltene 2-Thion-thiazolidon erfährt damit eine Stütze.

Für die Annahme der primären Bildung eines Ammoniumsalzes XVIII spricht der Befund, dass Iminoephedrin mit Toluolsulfochlorid eine **s t a b i l e** Anlagerungsverbindung bildet, die entweder nach XXIIa oder XXIIb zu formulieren ist:

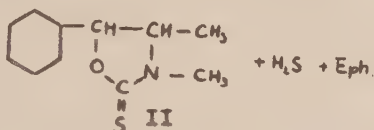
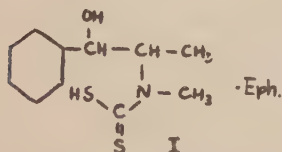


Beide Formelbilder entsprechen dem gefundenen Verhalten. Eine Ringöffnung zum S-Kohlenstoffatom hin, also die Entstehung eines 1-Amino-2-chlor-1-phenylpropans, ist hingegen auf Grund der Reaktionsfähigkeit des Chlors mit wässriger Silbernitratlösung auszuschliessen, denn in 2-Stellung wäre es sicherlich reaktionsträge.

Zur Charakterisierung des Iminoephedrins sei hier noch seine Umsetzung mit Methyljodid erwähnt: es erleidet dabei einen Ringaufbruch unter Bildung von Tetramethylammoniumjodid. Das restliche Reaktionsprodukt konnte noch nicht identifiziert werden. Die Bildung dieses quaternären Ammoniumsalzes steht ersichtlich im Zusammenhang mit der bei der Permethylierung von Ephedrin beobachteten Bildung von Tetramethylammoniumhydroxyd (und Phenylpropylenepoxyd-1,2) und mit der Bildung von Trimethylamin (und p-Oxyatyrol) bei der Permethylierung von Hordenin.

Ringschliessungsreaktionen zum Oxazolidon-System.

Schon einleitend wurde darauf hingewiesen, dass die Umsetzung von Ephedrin mit Schwefelkohlenstoff auch zu einem 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-oxazolidon II führen könne, wenn aus dem primär entstandenen Dithiocarbaminat I nicht Wasser, sondern intramolekular Schwefelwasserstoff abgespalten wird.

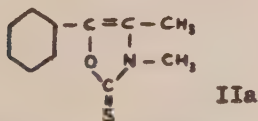


Die günstigen Bedingungen einer solchen Abspaltung sind bereits erwähnt worden (vgl. Seite 3), sie verlangen die cis-Ständigkeit von Hydroxylgruppe und Stickstoff und lassen darum erwarten, dass das ψ -Ephedrin sich besser zur Darstellung von Oxazolidon-Derivaten eignen wird als das Ephedrin, bei dem unter intermolekularer Schwefelwasserstoffabspaltung auch mit der Bildung eines Thioharnstoffderivates gerechnet werden muss.

Die Versuche mit dem (-)-Ephedrin-dithiocarbaminat führen in der Tat zu dem erwarteten Oxazolidon II. Mit dem entsprechenden ψ -Ephedrin-dithiocarbaminat hingegen zeigten sich unerwartete Kristallisationseschwierigkeiten, die eine Entscheidung über die erwartete günstigere Herstellbarkeit des Oxazolidons noch nicht möglich machen.

Das dargestellte 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-oxazolidon ist gegen bicarbonat-alkalische Permanganatlösung praktisch beständig. Nach der Analyse und insbesondere auf Grund der im Endprodukt vorliegenden optischen Aktivität kann es sich

also nur um die gesättigte Struktur eines Oxazolidons, nicht aber um die eines Oxazolin^{x)} handeln.



x) So wird verständlich, dass hier - im Gegensatz zu vorhergehenden Versuchen - das (-)-Ephedrin als Ausgangssubstanz verwandt wurde.

Die befürchtete Bildung eines Thioharnstoffderivates, wie es sich bei der Synthese z.B. des 2-Merkapto- - Imidazolins als Nebenprodukt zeigt, konnte bei der Umsetzung des (-)-Ephedrin-dithiokarbaminates nicht beobachtet werden.

Experimenteller Teil.

Racemisches α -Brom- γ -ephedrin-hydrobromid.

Nach Z. Földi (10) werden 10 g racemisches Ephedrinhydrochlorid mit 24 g Phosphorpentabromid gut durchmischt und langsam auf dem Wasserbad erhitzt, bis eine ruhige rotgelbe Schmelze eingetreten ist. Danach wird stark abgekühlt und 25 ccm - gleichfalls gekühlter - absoluter Alkohol in kleinen Mengen zugesetzt, worauf eine baldige Kristallisation einsetzt. Diese lässt sich noch vervollständigen durch Zugabe von 30 ccm absolutem Äther. Die Rohausbeute beträgt nach dem Absaugen 11,5 g. Diese Menge wird zur Reinigung in 10 ccm heissem absolutem Alkohol gelöst und durch 10 ccm Äther wieder zur Ausfällung gebracht.

Ausbeute: 10 g, entsprechend 85 % d.Th.

Die Kristalle sind leicht löslich in Wasser und Alkohol, Fp. 155 - 157° x).

($\pm$)-N-Methyl-1-phenylpropan-1,2-epimid.

($\pm$)-Imino-Ephedrin)

Das ($\pm$)- α -Brom- γ -ephedrin-hydrochlorid wird in Wasser gelöst und mit überschüssiger starker Alkalilauge versetzt. Nach einer sofort einsetzenden milchigen Trübung scheidet sich auf der Wasseroberfläche ein leichtes farbloses Öl ab, welches ausgeäthert wird. Die ätherische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Die Base wird im Vakuum destilliert (Kp. 154/56° / 16 mm). Sie stellt ein leicht bewegliches farbloses Öl von angenehmem aromatischem, mentholartigem Geruch dar.

Umsetzung von ($\pm$)-Imino-ephedrin mit Benzoylchlorid.

5 g ($\pm$)-Imino-ephedrinbase werden in 30 ccm Benzol gelöst und bei Gegenwart festen Natriumcarbonats mit Benzoylchlorid zur Umsetzung gebracht; dabei ist Eis-Kühlung notwendig. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird mit Alkohol aufgenommen.

x) Sämtliche Schmelzpunktsangaben sind korrigiert.

Beim Einengen der alkoholischen Lösung fällt ($\pm$)-O-Benzoyl- ψ -Ephedrin-hydrochlorid aus (Fp. 179°).

Der Mischschmelzpunkt mit der gleichen, nach L. Welsh (14) dargestellten Substanz ergab die Identität des Produkts.

Umsetzung von ($\pm$)-Imino-ephedrin mit p-Toluolsulfochlorid.

Beim Versetzen von 1,5 g Epimid mit 2,0 g p-Toluolsulfochlorid (je 1/100 Mol) in der Kälte tritt nach kurzer Zeit Erwärmung und Homogenisierung des Gemisches ein. Aus der klaren viskosen Lösung lassen sich nach einigen Stunden durch Zusatz von wenig (1 ccm) Aceton Kristalle gewinnen, welche mit wenig absolutem Äthanol ausgewaschen und aus absolutem Alkohol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,5 g, Fp. 127°.

Die Verbindung enthält Schwefel, Stickstoff und mit salpetersaurer Silbernitratlösung nachweisbares Chlor.

Analyse:^{x)} $C_{17}H_{20}NO_2SCl$ (Mol-gew. 337,5)

11,04 mg Subst.:	5,96 mg H ₂ O, 24,45 mg CO ₂
4,76 mg "	: 0,172 ccm N ₂ (20°/756 mm)
10,76 mg "	: 4,54 mg AgCl
11,12 mg "	: 7,57 mg BaSO ₄

ber.: C 60,53% H 5,93% N 4,15% Cl 10,51% S 9,49%

gef.: C 60,44% H 6,04% N 4,19% Cl 10,44% S 9,35%

Umsetzung des ($\pm$)-Imino-ephedrins mit Methyljodid.

Beim Vermischen gleicher Teile (je 1 ccm) Imino-Base mit überschüssigem Methyljodid - sowohl unverdünnt als auch mit 2 ccm Benzol verdünnt - erstarrt das Reaktionsgemisch in beiden Fällen innerhalb weniger Stunden (in der Kälte) zu einer tiefbraunen, teils kristallinen Masse. Die begleitende, nicht kristallisierende Substanz kann mit Aceton entfernt werden, sie wurde noch nicht näher untersucht. Das kristalline Rohprodukt ist schwer löslich in Methanol, Äthanol und in Wasser. Es lässt sich aus heissem Wasser umkristallisieren, doch verbleibt eine Gelbfärbung der Kristalle. Daher wird schliesslich aus viel

x) Für die freundliche Ausführung der Analysen bin ich den Chemischen Fabriken Knoll AG., Ludwigshafen zu grossem Dank verpflichtet.

siedendem Methanol (0,1 g Substanz auf 20 ccm Methanol) umkristallisiert^{x)}. Der Schmelzpunkt (nach zweimaligem Umkristallisieren aus siedendem Methanol) beträgt 225°.

Die Substanz enthält Stickstoff und ionogenes Jod. Sie kristallisiert in feinen Nadeln, Ausbeute: 0,8 g. Nach der Analyse ist die Substanz noch unrein, die Zusammensetzung entspricht etwa der von Ephedrin-Hydrojodid.

Analyse:	$C_{10}H_{16}ONJ$
9,84 mg Subst.:	5,59 mg H_2O , 14,63 mg CO_2
4,47 mg " :	0,176 ccm N_2 (20°/757 mm)
12,00 mg " :	10,00 mg AgJ
ber.:	C 40,96% H 5,50% N 4,78% J 43,29%
gef.:	C 40,57% H 6,36% N 4,57% J 45,04%

Bei sehr langsamem Abkühlen lassen sich zusätzlich farblose, bis 5 mm lange spitze Nadeln gewinnen, die bei 300° noch nicht schmelzen. Sie enthalten Stickstoff und ionogenes Jod und bestehen nach der Analyse aus Tetramethyl-ammonium-jodid.

Analyse:	$C_4H_{12}NJ$	(Mol-gew. 201,9)
10,96 mg Subst.:	5,90 mg H_2O , 9,63 mg CO_2	
4,44 mg " :	0,265 ccm N_2 (20°/757 mm)	
11,16 mg " :	13,03 mg AgJ	
ber.:	C 23,88% H 5,97% N 6,96% J 63,13%	
gef.:	C 23,98% H 6,02% N 6,92% J 63,11%	

Mit verflüssigtem Schwefelwasserstoff setzt sich Iminoephedrin auch bei tagelangem Stehen in der Bombe (20°) nicht um.

2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon (III).

7,5 g ([±])-Iminoephedrin und 5,0 g Schwefelkohlenstoff werden in ein Bombenrohr^{xx)} eingeschlossen. Schon nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur ist der Beginn einer

- x) Beim Umkristallisieren aus Methanol erweist sich ein Zusatz von Wasser zur methanolischen Lösung als beschleunigend auf die Kristallisation. (Wasserzusatz: 10%).
- xx) Die Bomben werden aus Normalglasrohren (Gelbglass) mit einer Wandstärke von 2 mm und einem Lumen nicht über 10 mm angefertigt, da nur solche dem bei hohen Temperaturen auftretenden Druck standhalten.

Reaktion festzustellen. Die Flüssigkeit färbt sich gelblich und nimmt ölige Konsistenz an. Nun wird im Ölbad erhitzt unter stufenweiser Steigerung der Temperatur und jeweils 5-minütigem Verweilen bei 60° , 100° , 150° , 200° , 250° Erhitzungsdauer insgesamt 3 Stunden, davon 1 Stunde bei 250° .

Das Reaktionsprodukt ist rötlich bis tiefrot gefärbt. Beim Öffnen der Bombe entweicht neben anderen übelriechenden Zersetzungsprodukten Schwefelwasserstoff unter starkem Druck. Die dunkelrote Flüssigkeit erstarrt bereits beim Ausgiessen kristallin zu blutroten, zentimetergrossen rhombischen Platten. Diese werden in siedendem, absolutem Methanol gelöst und die Lösung mit Aktivkohle aufgeköcht. Die sich beim Erkalten abscheidenden farblosen Kristalle werden mehrfach aus siedendem absolutem Äthanol umkristallisiert. So werden derbe Nadeln neben länglichen Platten erhalten mit einem Schmelzpunkt von 114° .

Aus der dunkelgefärbten Mutterlauge der ersten Kristallisation fallen nach einigen Tagen weitere Anteile bis 1 cm grosser, derber rötlicher Platten an, die beim Aufbewahren im Schwefelsäure-Exsikkator merkwürdigerweise rasch verblassen. Nach dem Umkristallisieren ergibt sich ebenfalls ein Schmelzpunkt von 114° .

Gesamt-Ausbeute: 7 g, das sind 60% d.Th.

Das schwefel- und stickstoffhaltige Reaktionsprodukt ist löslich in Methanol, Äthanol, Benzol und unlöslich in Wasser sowie konzentrierter Salzsäure.

Analyse: $C_{11}H_{13}NS_2$ (Mol-gew. 223,3)

12,15 mg Subst.: 6,31 mg H_2O

4,70 mg " : 0,260 ccm N_2

10,44 mg " : 21,84 mg $BaSO_4$

ber.: C 59,15% H 5,87% N 6,27% S 28,71%

gef.: C 59,09% H 5,87% N 6,27% S 28,72%

2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-4_s-dihydrothiazolon (VII).

Aus den Ansätzen kann bei vorsichtigem Aufarbeiten ein zweites Reaktionsprodukt gewonnen werden:
8,0 g Imino-ephetonin und 6,0 g Schwefelkohlenstoff werden gemischt und nach sorgfältigem Kühlen im Kältegemisch in ein Bombenrohr eingeschmolzen. Die Temperatur wird sehr langsam und gleichmässig auf 230-250° gebracht und 3 Stunden aufrecht erhalten. Nach dem Erkalten findet beim Öffnen des Rohres ein beträchtlicher Druckausgleich statt unter Entweichen von äusserst unangenehm riechenden gasförmigen Schwefelverbindungen, offenbar Kohlenoxysulfid und Schwefelwasserstoff. Der Rohrinhalt wird sofort in eine Schale ausgegossen und beginnt alsbald zu kristallisieren. Im Vergleich zu dem vorher beschriebenen Ansatz ist die Kristallisation jedoch erschwert und langwierig. Die Vermutung, dass noch ein zweites Reaktionsprodukt vorliege, wird durch das mikroskopische Bild bestätigt: deutlich sind zwei verschiedene Kristallformen zu unterscheiden:

- 1.) die bereits bekannten, bis 1 cm grossen rhombischen Platten des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons
- 2.) sehr feine, 1 - 2 cm lange verfilzte Nadeln.

Das gesamte rotbraune, verschmiert-kristalline Reaktionsprodukt wird zur fraktionierten Kristallisation in 50 ccm absolutem siedenden Äthanol - etwas mehr als zur Lösung erforderlich ist - gelöst. Die Lösung wird dreimal mit Aktivkohle aufgeköcht, heiss filtriert und sehr langsam erkalten gelassen. Nach 3 - 4 Stunden sind die derben Platten des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons (Fp. 114-115°) praktisch auskristallisiert.

Ausbeute: 4 g, das sind ca. 25% d.Th.

Eine Störung der Kristallisation ist dabei peinlichst zu vermeiden; auch ist darauf zu achten, beim Absaugen dieser ersten Kristallisation keine Kristalle zu zerdrücken, um einer Keimbildung der noch in Lösung befindlichen zweiten Fraktion vorzubeugen. - Die Mutterlauge wird auf etwa 20 ccm im Vakuum eingeengt und gleichfalls sehr langsam zum Erkalten gebracht. Nach 3 Stunden haben sich feine, bis 2 cm lange Nadelbüschel

gebildet, welche abgesaugt und mehrfach mit eisgekühltem absoluten Äthanol gewaschen werden.

Ausbeute: 0,15 g, Fp. 154°.

Aus der Mutterlauge lassen sich noch drei weitere Kristalline Fraktionen isolieren, die aber nach dem mikroskopischen Bild und nach den Schmelzpunkten Gemische der beiden Substanzen darstellen. Ihre Auftrennung durch fraktionierte Kristallisation ist nicht weiter möglich.

Die zweite Fraktion vom Schmelzpunkt 154° ist ungesättigt, sie entfärbt Bioarbonat-Kaliumpermanganat sowie alkoholische Brom-Lösung. Sie ist unlöslich in Wasser und in konzentrierter Salzsäure, löslich in Alkohol und in Benzol. Es muss allerdings bemerkt werden, dass die Entfärbung von Kaliumpermanganat hier nicht als die für eine Doppelbindung typische Reaktion angesehen werden darf, da eine geringe Oxydation auch bei dem vorhergehenden Thiazolidon III wie auch - sogar im ausgeprägterem Mass - bei dem 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon XIII (Seite 12) statthat.

Analyse: $C_{11}H_{11}NS_2$ (Mol-gew. 221,3)

14,07 mg Subst.: 6,40 mg H_2O , 30,94 mg CO_2

4,27 mg " : 0,231 cem N_2 (22°/757 mm)

9,60 mg " : 20,26 mg $BaSO_4$

ber.: C 59,70% H 5,01% N 6,33% S 28,67%

gef.: C 60,01% H 5,09% N 6,24% S 28,98%

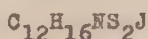
gef.: Mol-gew. = 223

2-Thion-3,3'-dimethyl-4-methyl-5-phenyl-thiazolidonium-jodid (VIII).

1,0 g 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon wird in 40 ccm heissem Benzol gelöst, die Lösung nach dem Erkalten mit 5 ccm Methyljodid in ein Bombenrohr eingeschmolzen und 2 Monate bei Zimmertemperatur belassen. Nach dieser Zeit haben sich farblose bis schwach violette Blättchen und ein geringer Belag von freiem Jod gebildet. Das luftempfindliche Reaktionsprodukt zeigt schon beim Absaugen rasches Nachdunkeln es wird mit wenig eisgekühltem absolutem Äthanol gewaschen. Nach dreimaligem vorsichtigem Umkristallisieren aus wenig absolutem Äthanol werden feine, farblose Nadelbüschel vom Schmelzpunkt 125° gewonnen. Sie sind gegen Luft beständig. Ausbeute: 0,8 g.

Die Verbindung ist gut wasserlöslich und besitzt einen deutlich bitteren Geschmack.

Analyse:



ber.:	C 39,45%	H 4,42%	N 3,83%	S 17,55%	J 34,74%
gef.:	C 39,51%	H 4,44%	N 3,83%	S 17,50%	J 34,79%

13,24 mg Subst.:	5,25 mg H_2O ,	1917 mg CO_2
4,88 mg "	:	0,163 ccm N_2 ($22^{\circ}/754$ mm)
10,23 mg "	:	13,04 mg BaSO_4
9,40 mg "	:	6,05 mg AgJ

Versuche zur sauren Hydrolyse des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons (III).

- 1.) 0,5 g 2-Thion-thiazolidon wird in 5 ccm absolutem Äthanol gelöst und nach Versetzen mit 3 ccm konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr 4-5 Stunden im Ölbad auf 250° erhitzt. Es treten keine gasförmigen Zersetzungsprodukte (Schwefelkohlenstoff oder Kohlendioxyd) auf, die Ausgangsverbindung wird unverändert zurückerhalten.
- 2.) 0,5 g 2-Thion-thiazolidon wird in 3 ccm Salzsäure (38%) und 3 ccm Dioxan suspendiert und 4 Stunden im Einschlußrohr bei 60° erhitzt. Die jetzt ölig vorliegende Substanz erstarrt beim Öffnen kristallin. Gasförmige Neben-

produkte haben sich nicht gebildet. Die Kristalle sind identisch mit dem Ausgangsprodukt. Die Reaktion auf SH-Gruppen (Nitroprussidnatrium) mit dem Rohprodukt ist negativ.

- 3.) 0,5 g 2-Thion-thiazolidon wird in wenig Äthanol und 3 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 10 ccm Chlorwasserstoff-gesättigtem Dioxan - entsprechend 60-70 % HCl im Dioxan - und mit 0,5 g Arsenrioxyd (zur Bindung eventuell entstehenden Schwefelwasserstoffs) versetzt und 4 Stunden im Einschlussrohr auf 150° erhitzt. Eine Reaktion tritt nicht ein. Die Temperatur wird auf 200° gesteigert und dabei weitere 2 Stunden erhitzt. Es sind jetzt 2 ölige Schichten zu unterscheiden, eine obere braun gefärbte und eine untere sehr dunkle Schicht.

Beim Öffnen der Bombe ist das Entweichen von Schwefelwasserstoff festzustellen. Eine Bindung durch Arsenrioxyd hatte also nicht stattgehabt. Der Geruch des entweichenden Gases ist ausserdem sehr durchdringend und senfölgartig.

Eine weitergehende Hydrolyse hat offenbar nicht stattgefunden. Definierte Reaktionsprodukte konnten trotz umfangreicher Bemühungen nicht erhalten werden.

Versuche zur alkalischen Hydrolyse des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons.

- 1.) 0,5 g 2-Thion-thiazolidon werden 8 Stunden mit 50%iger Kalilauge am Rückfluss zum Sieden erhitzt. In der Suspension ist keinerlei Veränderung oder Spaltung nachweisbar. Das Ausgangsprodukt wird unverändert wiedergewonnen.
- 2.) Verseifungsversuch nach G.Zemplén (22).
0,5 g 2-Thion-thiazolidon werden mit 50 ccm 1%igem methanolischem Natriummethylat 8 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Eine Hydrolyse tritt nicht ein. Auch längeres Erhitzen mit konzentrierten Methylatlösungen führt zu keinem Erfolg.

Versuch zur Aminolyse des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons.

Im Vorversuch werden 1,0 g 2-Thion-thiazolidon in 15 ccm mit Ammoniak gesättigtem Äthanol 10 Stunden im Einschlussrohr bei 200 - 250° erhitzt. Die Ausgangssubstanz kann unverändert zurückgewonnen werden.

Unter starker Kühlung (festes Kohlendioxyd in Methylenchlorid) werden 0,5 g 2-Thion-thiazolidon im Einschlussrohr mit verflüssigtem Ammoniak versetzt und nach dem Zuschmelzen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Selbst im Verlaufe von etlichen Tagen ist keine Reaktion eingetreten, die Ausgangssubstanz kann wiedergewonnen werden.

Versuche zur hydrierenden Spaltung des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons.

1.) 1,0 g 2-Thion-thiazolidon wird in 400 ccm absolutem Methanol gelöst und mit 100 g 4%igem Natriumamalgam 4 Tage stehen gelassen. Es wird sodann mit Äther-Chlorwasserstoff neutralisiert, wobei sich ein fauliger, an Schwefelwasserstoff erinnernder Geruch entwickelt, vom abgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Als Rückstand verbleibt 1 ccm eines gelben Öles. Dieses wird in 2 ccm absolutem Äthanol aufgenommen und über Schwefelsäure aufbewahrt. Der abdunstende Alkohol wird laufend erneuert. Nach 2 Tagen beginnt eine geringe Kristallabscheidung in Form feiner Nadeln. Es wird weiterhin Alkohol zugegeben, bis nach 3 Tagen eine stärkere Kristallisation einsetzt. Die erhaltenen geringen Kristallmengen werden nicht umkristallisiert (Verwendung als Impfmateriail für den Versuch 3).

2.) 2,0 g 2-Thion-thiazolidon werden in 500 ccm heissem Äthanol gelöst, die Lösung abgekühlt und zunächst mit 100 g 10%igem Natriumamalgam eine halbe Stunde, bis zum Aufhören der Hauptreaktion stehen gelassen. Dann werden noch 100 g Amalgam im Verlaufe von weiteren 2 Stunden zugegeben. Nach 3 Tagen ist das Amalgam verbraucht, und es kann vom

Quecksilber abgegossen werden. Die Lösung wird bis zur schwach sauren Reaktion mit Äther-Salzsäure versetzt, das ausgeschiedene Natriumchlorid wird abgesaugt. Dabei wird mehrfach vom ausfallenden Natriumchlorid abfiltriert. Der Abdampfrückstand ist eine gelbliche ölige Flüssigkeit von stechendem Geruch. Nach Zugabe von wenig Äthanol und häufigem Ersatz des verdunsteten Alkohols und Animpfen tritt nach 10-tägigem Aufbewahren im Schwefelsäure-Exsikator Kristallisation ein. Ausbeute: 0,3 g bis 1 cm lange, derbe balkenartige Nadeln. Die Verbindung enthält Schwefel, Stickstoff und Chlor in ionogener Form. Fp. des Rohprodukts = $190 - 195^{\circ}$; nach dem Umkristallisieren aus wenig absolutem Äthanol Fp. = $195/98^{\circ}$. Schlecht löslich in Benzol und Äther, gut in Äthanol und Wasser.

Die Verbindung wirkt als Schleimhautanaesthetikum (Zungenversuch).

Analyse: $(C_{11}H_{15}NS) \cdot HCl$ (Mol-gew. 229,8)

11,06 mg Subst.: 6,92 mg H_2O , 23,16 mg CO_2

4,35 mg " : 0,233 ccm N_2 ($23^{\circ}/753$ mm)

10,45 mg " : 10,80 mg $BaSO_4$

ber.: C 57,48% H 6,94% N 6,10% S 13,95%

gef.: C 57,15% H 7,00% N 6,12% S 14,19%

($\pm$)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-hydrobromid (XIII)

Es werden 7,0 g ($\pm$)- α -Brom- ψ -ephedrin-Bromhydrat und 2,5 g Thioharnstoff (je 3/100 Mol) getrennt in je 100 ccm absolutem Äthanol gelöst und nach dem Mischen etwa 15 Stunden am Rückfluss gekocht. In regelmässigen Abständen werden Proben der alkoholischen Lösung entnommen und mit Alkalilauge versetzt, um den Verlauf der Reaktion zu verfolgen. Bei den ersten Proben ist das Vorhandensein von nicht umgesetzten

-Brom-Ephedrin leicht festzustellen, da das sich sofort bildende Epimid einen ausserst charakteristischen Geruch besitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt, dabei fällt Ammoniumbromid aus. Nach Entfernung desselben wird das Lösungsmittel vollständig entfernt. Es verbleibt eine viskose

glasartige, sehr klebrige Masse, die nach etwa 12 Stunden durchkristallisiert. Nach Verreiben mit Aceton und Filtrieren wird das Reaktionsprodukt aus viel siedendem Aceton umkristallisiert. Es enthält Stickstoff, Schwefel und ionogenes Brom, Fp. 192 - 194° (nach einmaliger Umkristallisation aus siedendem Aceton und Zusatz von wenig Isopropanol). Die Substanz besitzt schwach bitteren Geschmack und ist leicht löslich in Äthanol und in Wasser, löslich in Isopropanol, schwer löslich in Aceton. Durch bicarbonatalkalische Permanganatlösung tritt nach einer Minute eine bemerkbare Oxydation ein.

Analyse: $(C_{11}H_{14}N_2S) \cdot HBr$ (Mol-gew. 287,2)

11,08 mg Subst.:	5,22 mg H_2O , 18,66 mg CO_2
4,45 mg " :	0,380 ccm N_2 (21°/753 mm)
10,37 mg " :	8,50 mg $BaSO_4$
9,90 mg " :	6,50 mg $AgBr$

ber.:	C 45,99%	H 5,26%	N 9,76%	S 11,16%	Br 27,82%
gef.:	C 45,71%	H 5,27%	N 9,82%	S 11,25%	Br 27,94%

Herstellung der racemischen 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenylthiazolidon-Base in kristalliner Form.

Beim Versetzen von 0,5 g des Bromhydrates des vorhergehenden Versuchs - gelöst in 5 ccm Wasser - mit 2 ccm Natronlauge 20%ig fällt ein gelbes Öl an, welches ausgeäthert wird. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft. Der ölige Rückstand erstarrt nach einem Tage strahlig kristallin, ist aber wegen seiner ausserordentlich guten Löslichkeit in allen Lösungsmitteln nur schwierig umkristallisieren. Aus sehr geringen Mengen absoluten Äthers umkristallisiert, ergibt sich ein Fp. von 88/92°.

Analyse: $C_{11}H_{14}N_2S$ (Mol-gew. 206,3)

11,62 mg Subst.:	7,12 mg H_2O , 27,22 mg CO_2
4,67 mg " :	0,559 ccm N_2 (24°/757 mm)
5,59 mg " :	6,25 mg $BaSO_4$

ber.:	C 64,04%	H 6,84%	N 13,58%	S 15,54%
gef.:	C 63,93%	H 6,86%	N 13,60%	S 15,36%

Damit ist die nach dem Knoll-Patent (19) bisher nur in ölig-er Form erhaltene 2-Imino-thiazolidon-Base erstmals kristallisiert gewonnen. Auf ähnliche Weise lässt sich aus dem optisch aktiven (-)-2-Imino-thiazolidon-Hydrorhodanid, dem "Priatan" die bisher nur als Öl beschriebene, optisch aktive Base kristallin gewinnen. Fp. 82-83°.

Drehungsbestimmung:

Einwaage: 1) 0,1044 g 2) 0,0516 g
gelöst zu 10 ccm in absolutem Alkohol
Temperatur 19° l = 0,5 dm
 $[\alpha]_D^{20} = 1) -0,41^\circ$ 2) $-0,20^\circ$
 $[\alpha]_D^{25} = -78,5^\circ$ $-77,5^\circ$
Mittelwert: $-78,0^\circ$

Darstellung von (+)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon durch Umsetzung von (+)- α -Brom-ephedrin mit Kaliumrhodanid.

Zu einer siedenden Lösung von 2,0 g Kaliumrhodanid in einem Gemisch aus 25 ccm absolutem Äthanol und 125 ccm Aceton werden 5,0 g (+)- α -Brom-ephedrin-Bromhydrat im gleichen Gemisch zugetropft und 4 - 5 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Vom abgeschiedenen Kaliumbromid wird abgesaugt und die Lösung im Vakuum bis zur sirupösen Konsistenz eingeengt. Beim Vermischen der verbleibenden klaren Flüssigkeit mit Wasser bildet sich sofort eine milchige Emulsion, die sich schliesslich als farbloses Öl absetzt. Nach kurzer Zeit ist dieses gut durchkristallisiert und kann abgesaugt werden. Es wird mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 2,5 g, entsprechend 55% d.Th.

Es wird viermal aus heissem Wasser umkristallisiert, Fp. 185-188°.

Der Mischschmelzpunkt mit (+)-Priatan.HSCN^x) zeigt keine Dpression. Es handelt sich demnach nicht, wie zunächst ange-

x) DBF 841 149, Kl.12p; Chemische Fabriken Knoll AG., (ausg. am 13.6.52).

Das Patent kam erst nach Abschluss des vorliegenden Versuches zu meiner Kenntnis.

nommen, um $(\pm)$ - α -Rhodan-Ephedrin-Hydrorhodanid (Fp. 135 - 139° x), sondern um das $(\pm)$ -2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-Hydrorhodanid (Fp. 190 - 192° x).

Analyse: $C_{12}H_{15}N_3S_2$ (Mol-gew. 265,4)

10,62 mg Subst.: 5,47 mg H_2O , 21.17 mg CO_2
 4,66 mg " : 9,642 ccm N_2 (23°/752 mm)
 10,10 mg " : 17,80 mg $BaSO_4$

ber.: C 54,30% H 5,70% N 15,83% S 24,16%

gef.: C 54,40% H 5,76% N 15,72% S 24,20%

Darstellung von $(\pm)$ -2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon aus $(\pm)$ -Iminoephedrin und Ammoniumrhodanid bzw. Thioharnstoff.

a) 5,0 g Ammoniumrhodanid werden im Luftbad zur klaren Schmelze gebracht. Dazu werden tropfenweise 2,0 g $(\pm)$ -Iminoephedrin gegeben. Die Mischung wird einige Minuten im Schmelzfluss gehalten und noch heiss in absolutes Äthanol gegossen und durch Erhitzen völlig gelöst. Beim Erkalten kristallisieren feine weisse Nadeln aus. Fp. (nach dreimaligem Umkristallisieren aus absolutem Äthanol): 188/89°.

Die Substanz enthält Stickstoff und Schwefel und liegt als rhodanwasserstoffsäures Salz vor. Sie ist identisch mit dem im Patent (19) der Knoll AG. beschriebenen $(\pm)$ -2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-Hydrorhodanid, für welches ein Schmelzpunkt von 190/92° angegeben wird. Sie ist löslich in Wasser und Benzol, gut löslich in Äthanol und heissem Wasser.

Analyse: $C_{12}H_{15}N_3S_2$ (Mol-gew. 265,4)

17,00 mg Subst.: 8,67 mg H_2O , 33,80 mg CO_2
 5,02 mg " : 0,688 ccm N_2 (19°/753 mm)
 11,03 mg " : 19,47 mg $BaSO_4$

ber.: C 54,30% H 5,70% N 15,84% S 24,23%

gef.: C 54,26% H 5,71% N 15,87% S 24,23%

 x) siehe Fussnote Seite 31.

b) In einem weiteren Ansatz werden in gleicher Weise 4,0 g (= 0,027 Mol) ($\pm$)-Iminoephedrin tropfenweise mit 4,0 g (= 0,052 Mol) geschmolzenem Thioharnstoff zusammengegeben. Die anfangs klare viskose Masse ist nach 2 Tagen durchkristallisiert und kann mit Aceton von der anhaftenden klebrigen Schmiere abgetrennt werden.
Ausbeute: 3,5 g, entsprechend 50% d.Th.

Die gute Wasserlöslichkeit des Überschüssig angewendeten Thioharnstoffs lässt nach mehrfachem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus siedendem Wasser 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-Hydrorhodanid vom Schmelzpunkt $192/94^{\circ}$ anfallen. Mischschmelzpunkt mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigt keine Depression (Fp. 193°). Die Rhodanidreaktion mit Ferrichlorid ist positiv.

Versuch einer Umsetzung von ($\pm$)-Iminoephedrin mit Harnstoff.

Aus Analogiegründen wurde der Versuch unternommen, durch Zusammenschmelzen eine Umsetzung zwischen Harnstoff und ($\pm$)-Iminoephedrin herbeizuführen. Es bilden sich dabei zwei nicht homogenisierbare Schichten. Der Harnstoff bleibt dabei unverändert.

(-)-2-Imino-3,4,4'-trimethyl-5-phenyl-thiazolidonium-jodid.

Aus 1,0 g des (-)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-Hydrorhodanids ("Priatan") wird mit 50%iger Natronlauge die Base in Freiheit gesetzt und mehrfach ausgeäthert. Die nach scharfem Trocknen und Abtreiben des Äthers gewonnene Base wird in wenig absolutem Methanol gelöst, mit 2 ccm Methyljodid versetzt und drei Tage im verschlossenen Gefäß stehen gelassen. Danach wird überschüssiges Methyljodid im Vakuum abdestilliert und die auskristallisierte Substanz dreimal aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Derbe Kristalle vom Fp. $162/64^{\circ}$. Die Substanz enthält ionogenes Jod, sie ist sehr gut wasserlöslich.

Analyse:



11,36 mg Subst.:	5,15 mg H_2O , 17,18 mg CO_2
4,45 mg " :	0,306 ccm N_2 ($19^{\circ}/759$ mm)
9,91 mg " :	6,60 mg BaSO_4
10,90 mg " :	7,37 mg AgJ

ber.:	C 41,37%	H 4,92%	N 8,04%	S 9,20%	J 36,44%
gef.:	C 41,27%	H 5,07%	N 8,02%	S 9,14%	J 36,55%

(-)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-hydrojodid.

Zu Vergleichszwecken wurde aus dem (-)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon das bisher nicht beschriebene Hydrojodid hergestellt. Es kristallisiert in Rhomboedern vom Fp. 173 - 175°.

Analyse: $C_{11}H_{15}N_2SJ$ (Mol-gew. 334,3)

11,06 mg Subst.:	4,48 mg H_2O , 16,04 mg CO_2
4,52 mg " :	0,332 ccm N_2 (25°, 758 mm)
10,87 mg " :	7,61 mg $BaSO_4$
10,22 mg " :	7,19 mg AgJ

ber.:	C 39,53%	H 4,53%	N 8,38%	S 9,60%	J 38,00%
gef.:	C 39,58%	H 4,53%	N 8,39%	S 9,61%	J 38,02%

Versuche zur sauren Aufspaltung des 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons mit konzentrierter Salzsäure.

1,0 g (-)-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon-hydrorhodanid werden mit 10 ccm Salzsäure (25 %ig) 10 Minuten im Bombenrohr auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen war beim Öffnen des Rohres Entweichen von Schwefelwasserstoff festzustellen. Die leicht gelbliche Lösung wurde im Vakuum bis zur öligen Konsistenz eingeengt. Nach einigen Stunden setzte Kristallisation ein.

Ausbeute: 0,5 g, Fp. 237/38° (zweimal unkristallisiert aus absolutem Äthanol). Die Substanz ist gut wasserlöslich. Sie stellt das Chlorhydrat der angewandten Base dar, für das ein Schmelzpunkt von 235/38° angegeben wird.

Analyse: $C_{11}H_{15}N_2SCl$ (Mol-gew. 242,8)

10,14 mg Subst.:	5,99 mg H_2O , 20,77 mg CO_2
4,315 mg " :	0,432 ccm N_2 (25°/752 mm)
17,60 mg " :	10,13 mg $AgCl$
9,45 mg " :	8,20 mg $BaSO_4$

ber.:	C 54,41%	H 6,23%	N 11,53%	Cl 14,60%	S 13,20%
gef.:	C 54,47%	H 6,30%	N 11,51%	Cl 14,59%	S 13,21%

2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-oxazolidon (II).

Durch Umsetzung von (-)-Ephedrin-Base mit Schwefelkohlenstoff in toluolischer oder absolut-alkoholischer Lösung lässt sich das Ephedrinsalz der Ephedrindithiocarbaminsäure (I) leicht in quantitativer Ausbeute und grosser Reinheit gewinnen^{x)}. Es wird aus Benzol umkristallisiert (Fp. 132-134°).

4 g des obigen Salzes werden im Reagenzglas vorsichtig zur homogenen Schmelze gebracht, es entweicht dabei Schwefelwasserstoff. Die erst dunkle und nach 2 Minuten gelb werdende Schmelze lässt nach dem Erkalten und 24-stündigem Stehen geringe Mengen eines kristallinen Produktes in einem gelben zähflüssigen Öl ausfallen. Das Kristallinat wird mit Aceton ausgewaschen, es ergibt 0,2 g Rohausbeute. Es wird aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Fp. 123/25°. Die Substanz enthält Stickstoff und Schwefel. Das gelbe Öl erwies sich durch Überführung in das Hydrochlorid vom Fp. 215-217° mit Äther-Salzsäure als (-)-Ephedrin-Base.

Die gleiche Verbindung vom Fp. 123-125° lässt sich in etwas besserer Ausbeute auf folgende Weise erhalten: 2 g Dithiocarbephedrinsaures Ephedrin werden mit 25 ccm Schwefelkohlenstoff in ein Bombenrohr aus schwer schmelzbarem Glas eingeschlossen und 6 Stunden auf 250° gehalten. Nach dem Einengen des Rohrinhaltes im Vakuum wird die Verbindung kristallin, wie oben angegeben, isoliert.

Ausbeute: 0,2 g.

Die erhaltene Verbindung bildet derbe Tafeln, sie ist unlöslich in Wasser und schwer löslich in Äthanol.

Analyse:

14,30 mg Subst.:	8,14 mg H ₂ O, 33,43 mg CO ₂
4,94 mg " :	0,292 ccm N ₂ (22°/759 mm)
11,00 mg " :	12,41 mg BaSO ₄

x) Privatmitteilung Prof. Dr. H. Albers.

ber.: für $C_{11}H_{13}ONS$ C 63,72% H 6,32% N 6,76% S 15,46%
Mol-gew. 207,3

ber.: für $C_{11}H_{11}ONS$ C 64,34% H 5,40% N 6,82% S 15,62%

gef.: C 63,80% H 6,37% Mol-gew. 205,3
N 6,83% S 15,49%

Optische Drehung:

0,0502 g gelöst in abs. Alkohol zu 10 ccm

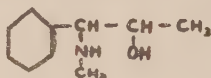
$\alpha_D = -0,51^\circ$ ($l = 0,5$ dm, $t = 19^\circ$)

$[\alpha]_D^{19} = -204^\circ$

A n h a n g.

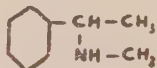
Versuche zur Synthese von 2,1-Hydraminen durch hydrierende Kondensation.

Den 1,2-Hydraminen vom Typ des Ephedrins wurden bei der Konstitutionserläuterung des 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidons die isomeren 2,1-Hydramine gegenübergestellt. Unter ihnen ist z.B. das Iso-Ephedrin durch Umsetzung von α -Brombenzylmethylketon mit Methylamin und nachfolgende Reduktion des entstandenen Amino-ketons zugänglich. Der Wunsch nach Umgehung dieses bzw. anderer aroma-tischer α -Bromketone, die ausserst unangenehme Tränenreizer sind, führte zur Prüfung der hydrie-renden Kondensation als Mittel passender Synthesen.

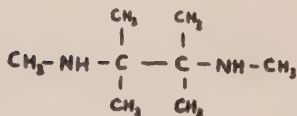


Iso-Ephedrin

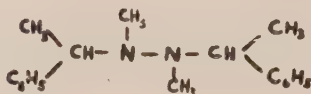
Schon bei der Durchführung eines Modellversuches, der versuchten Herstellung von 1-Phenyl-1-methylamino-Äthan (XXIII) aus Acetophenon und Methylamin mit Aluminium-Amalgam als Reduktionsmittel und Alkohol-Wasser als Lösungsmittel zeigte sich dabei im Auftreten eines dimeren Produktes $C_{18}H_{24}N_2$ vom Fp. 125 - 127° ein überraschen-des Resultat.



Es konnte sich dabei um ein Äthylendiaminderivat XXIV oder um ein substituiertes Hydrazin XXV handeln:



XXIV



XXV

- x) Mit Hilfe der katalytischen Hydrierung liess sich das auf anderem Wege bereits zugängliche 1-Phenyl-1-methyl-amino-Äthan (XXIII) ohne weiteres herstellen.
- xx) Die Konfigurationen sind willkürlich gewählt.

Das Entstehen des Äthylendiaminderivates XXIV ist in Analogie zur Bildung von Pinakonen bei der Reduktion aliphatischer und aromatischer Ketone durch naszierenden Wasserstoff als wahrscheinlich anzusehen, doch gelang es nicht, die erhaltene Base in ein Nitrosoderivat überzuführen oder sie mit Schwefelkohlenstoff zum Dithiocarbaminat umzusetzen. Das spricht dafür, dass sich in unerwarteter Weise das Hydrazinderivat (XXV) durch dimerisierende Reduktion der primär entstandenen Schiff'schen Base gebildet hat.

Aliphatische, tetrasubstituierte Hydrazine sind bisher nicht dargestellt worden. Näher untersucht sind - insbesondere durch H. Wieland - lediglich die entsprechenden aromatischen oder gemischt-aromatischen di-tertiären Derivate. Tetraphenylhydrazin zeigt bekanntlich Radikaldissociation; es kann mit alkalischem Permanganat zum Chinon-dianil oxydiert werden (23).

Auch das vorliegende Produkt wird durch alkalische Permanganatlösung oxydiert x), ein Verhalten, das wohl mit der Formulierung als Hydrazin, nicht aber mit derjenigen als Äthylendiaminderivat in Einklang zu bringen ist.



Chinon-dianil

Eine Radikaldissociation analog den Tetra-acrylhydrazinen tritt in siedendem Xylol erwartungsgemäss nicht auf.

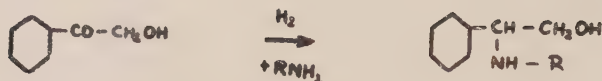
In der hydrierenden Kondensation von Ketonen mit primären Aminen unter Verwendung von Aluminium-Amalgam als Reduktionsmittel ist damit für die Herstellung aliphatischer Hydrazine eine Methode aufgezeigt. Ihre Brauchbarkeit zu erweisen, bleibt weiteren Arbeiten vorbehalten.

Für die Darstellung von 2,1-Hydraminen durch katalytische hydrierende Kondensation nach A. Skita (24) wurde zunächst Benzoylcarbinol bzw. sein stabileres Acetat mit Aminen unter entsprechenden Bedingungen umgesetzt. Dabei sollte die Bildung von 2,1-Hydraminen vom Typ eines "Tso-Halostachins"^{xx)}

x) Das Oxydationsprodukt wurde nicht näher untersucht.

xx) Halostachin, ein Alkaloid aus der Chenopodiaceae Halostachys caspica, hat die Formel $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$. Anfänglich wurde ihm irrtümlich die Struktur eines 2,1-Hydramins zugeschrieben (Manske-Holmes, The Alkaloids, Vol. 3. 317 (1953)).

erwartet werden.



Das Benzoylcarbinolacetat, dessen Herstellungsmethode verbessert wurde, lieferte jedoch bei entsprechenden Umsetzungen keine 2,1-Hydramine. So ergab die Umsetzung mit n-Butylamin unter Verbrauch der halben Menge des theoretisch notwendigen Wasserstoffs das Äthylendiamin XIVI, darauf hinweisend, dass eine intramolekulare Dehydrierung unter Entstehung einer endständigen Aldehydgruppe stattgehabt hat und dass die Reaktion offenbar wie folgt verlief:

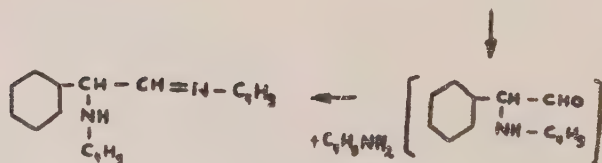
1) Vorreaktion:



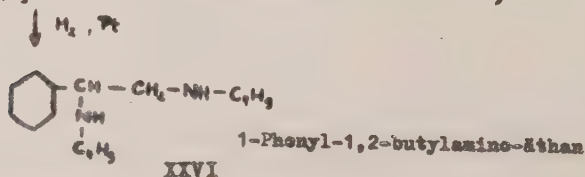
2)



3)



4)



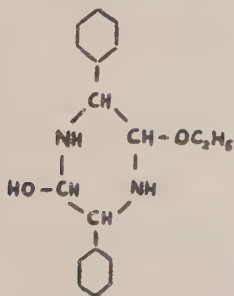
Die wahrscheinlich unter der Einwirkung des Platinkatalysators zustande kommende intramolekulare Wasserstoffverschiebung auf der Stufe des primär gebildeten Azomethins stellt

sinngemäss die Umkehrung der bekannten Umwandlung von Mandelaldehyd in Benzoylcarbinol dar:



Die hier aufgezeigte Entstehung von Derivaten des Äthylen-diamins führt wegen deren neuerlicher Bedeutung als Antihistaminica und im Zuge weiterer Synthesemöglichkeiten zu interessanten Schlussfolgerungen.

Ein Ähnliches, wenngleich in seiner Deutung komplizierteres Ergebnis lieferte die hydrierende Kondensation von Benzoylcarbinolacetat mit Benzylamin in alkoholischer Lösung. Dabei lässt sich ein Körper $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ vom Fp. 95 - 98° (Mol-gew. gef.: 329; ber.: 334) isolieren, dessen Zusammensetzung darauf hinweist, dass bei der katalytischen Hydrierung, wie man es von anderen N-Benzylverbindungen kennt, eine Benzylgruppenabspaltung aus dem Kondensationsprodukt erfolgte. Wenn es weiterhin naheliegt, dass jene oben erwähnte intramolekulare Wasserstoffverschiebung eines Azomethin-Carbinols zum Aldehyd erfolgte, könnte hypothetisch ein Körper XXVII entstehen, welcher der gefundenen empirischen Formel und dem gefundenen Reaktionsverhalten entspricht. Die zu ihm führenden Reaktionen sind aus ähnlichen Fällen bekannt, seine

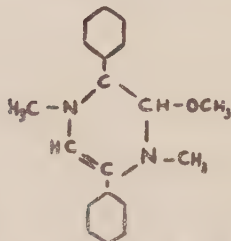


Konstitution als Aldehyd-ammoniak, d.h. als 1,1-Hydramin, steht noch offen. Die bei der Behandlung mit starker Salzsäure erfolgende sofortige Zersetzung unter Entstehung von Benzylaminhydrochlorid (Fp. 251-

255°) sowie die starke Reaktion mit alkalischer Permanganatlösung ist aus der Formulierung verständlich.

Mit Methylamin in absolut-methanolischer Lösung wird

ein Produkt $C_{19}H_{22}ON_2$ vom Fp. $108 - 110^{\circ}$ erhalten, das in seinem Aufbau der hypothetischen Konstitution von XXVII ähneln könnte; es entfärbt Brom- und Jodlösung, enthält also mindestens eine Doppelbindung. Daraus ergibt sich eine mögliche Formel XXVIII.

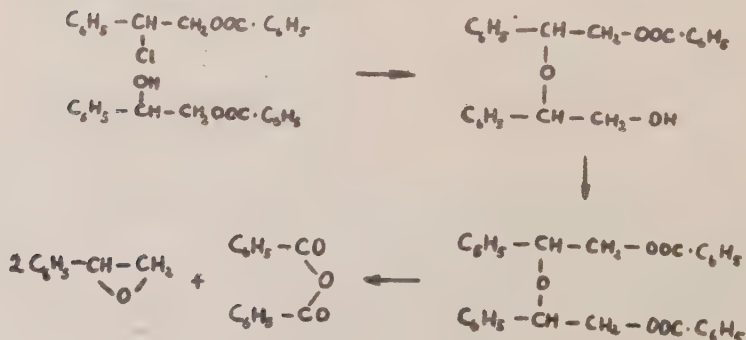


XXVIII

Bei Gegenwart von Wasser im Reaktionsansatz erfolgt, wie Versuche mit Methylamin und Äthylamin zeigen, lediglich eine Hydrierung des Benzoylcarbinols zu Phenylglykol.

Im Falle des Methylamins wurde in einem weiteren Versuch bei Gegenwart von Wasser gearbeitet und das Reaktionsprodukt der hydrierenden Kondensation einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Das Destillat wurde mit Benzoylchlorid in pyridinischer Lösung behandelt. Dabei fielen neben Phenylglykoldibenzooat beträchtliche Mengen Benzoesäureanhydrid an. Seine Bildung kann auf die folgende Weise erklärt werden:

Das durch Reduktion gebildete Phenylglykol unterliegt während der Reaktion einer für Phenylglykole bekannten Umlagerung zu Phenylacetaldehyd. Zwischenprodukt dieser Umwandlung ist das Epoxyd (Styroxid), das, etwa unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung oder der vorgenommenen Hochvakuumdestillation entstehend und bei Abwesenheit von Säure stabil, mit Benzoylchlorid in ähnlicher Weise reagieren würde, wie es auf Seite 45 nach C. Mannich und Fr. Schmidt (21) für das Verhalten ähnlicher Verbindungen beschrieben wurde. Der entstandene Benzoesäureester des α -Phenyl- α -chlor-Äthylalkohols setzt sich alsdann mit vorhandenem Phenylglykol zu einem Äther um, der mit Benzoylchlorid weiterer Umsetzung unterliegt (vgl. (21)):



V e r s u c h e .

Hydrierende Kondensation von Acetophenon und Methylamin mit aktiviertem Aluminium.

Nach dem Verfahren des DRP 617 536 (25) ist die katalytische hydrierende Kondensation durch eine Hydrierung mit Aluminium zu ersetzen, wobei gegebenenfalls vor der Hydrierung die Azomethinstufe zu isolieren ist.

Ansatz: 20 ccm Acetophenon
 12 g Methylamin-Base, entspr. 40 ccm einer
 30%igen wässrigen Lösung
 20 ccm Äthanol
 30 g aktiviertes Aluminium.

Die Bereitung des aktivierten Aluminiums erfolgt nach Angaben von F.L.Halm und E.Thieler (26), indem 30 g Aluminium-Griess zunächst mit n/2 Natronlauge bis zur lebhaften Wasserstoff-Entwicklung erhitzt wird; danach werden 300 ccm einer 1%igen Sublimatlösung zugegeben und soviel konzentrierte Kaliumcyanidlösung, bis das ausgefallene Quecksilberoxyd wieder gelöst ist. Es wird jetzt 1/2 bis 1 Minute gut geschüttelt, abgossen und in rascher Folge mehrfach mit Wasser gewaschen unter möglichstem Luftabschluss.

Das so vorbereitete Aluminium wird mit Wasser aufgeschlämmt, in einen Dreihalskolben gebracht, mit etwa 10 ccm Äthanol abgedeckt und unter Rühren und Kühlung im Verlaufe einer Stunde das frisch bereitete, mit Äthanol homogenisierte Acetophenon-Methylamin-Gemisch Zutropfen gelassen. Nach Abklingen der anfangs sehr heftigen Reaktion wird ohne Kühlung noch 4 Tage stehen gelassen unter öfterem Durchrühren. Zur Verdünnung des voluminösen Aluminiumhydroxyd-Schlammes werden noch 200 ccm Äthanol zugefügt. Aus dem Filtrat wird der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand sowie der Hydroxyd-Niederschlag werden mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der Ätherlösung kann ein kristallines Produkt gewonnen werden in Form weisser Nadeln.

Ausbeute: 6 - 7 g (30% d.Th.), Fp. 125-127° (viermal aus absolutem Äthanol umkristallisiert).

Analyse:



14,46 mg Subst.: 11,68 mg H_2O , 42,70 mg CO_2
 4,51 mg " : 0,412 ccm N_2 (25°/759 mm)

ber.: C 80,54% H 9,02% N 10,43%

gef.: C 80,58% H 9,04% N 10,45%

Molekulargewichtsbestimmung:

38,08 mg Substanz, 8,0 ccm Benzol

ber.: für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$ 268,4; gef.: 249

Darstellung des Chlorhydrates.

0,1 g Base wird in etwa 1 ccm absolutem Äthanol gelöst und mit einigen Tropfen wässriger rauchender Salzsäure als Chlorhydrat ausgefällt. Umkristallisation aus wenig (1/2) ccm absolutem Äthanol unter Zusatz weniger Tropfen absoluten Äthers. Fp. 241/43°.

Analyse:

11,24 mg Subst.: 9,00 mg AgCl

ber.: für $(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl}) + 1 \text{H}_2\text{O}$ 19,73% Cl

gef.: 19,81% Cl.

Beim kurzen Erwärmen der wässrig-alkoholischen Lösung der Base mit bicarbonatalkalischer Permanganatlösung tritt Entfärbung ein.

Zur Konstitutionsaufklärung wurde versucht, die Base mit Schwefelkohlenstoff in Reaktion zu bringen. Sowohl in der Kälte als auch nach längerem Erhitzen am Rückfluss ist keine Umsetzung zu erreichen.

Gleichfalls ergebnislos war der Versuch einer Nitrosierung in wässrig-alkoholischer Lösung.

Versuche einer Quaternisierung mit Methyljodid führten - im Sonnenlicht sofort - und im Dunkeln nach mehrstündigem Stehen unter Zersetzung nur zu tiefgefärbten Schmierern.

Verbesserte Darstellung von Benzoylecarbinolacetat.

ω -Brom-Acetophenon (27). (C_8H_7OBr ; Mol-gew.199)

Ansatz: 100 g Acetophenon
500 g Eisessig
135 g Brom

100 g Acetophenon werden in 500 g Eisessig gelöst und bei normaler Temperatur langsam unter Rühren die Brommenge zufließen gelassen. Die dabei freiwerdende Reaktionswärme ist mässig stark und die Lösung nur schwach gelb gefärbt. Nach einstündigem geringem Erwärmen auf dem Wasserbad wird das Ganze in viel Wasser eingegossen. Das sich abscheidende gelbe Öl beginnt sofort zu kristallisieren. Ein bei der Reaktion entstehendes öliges, nicht kristallisierendes Nebenprodukt lässt sich durch Absaugen und Abpressen auf Filtrierpapier entfernen.

Ausbeute: 115 g (70 % d.Th.)

Fp. 96/97° (nach der Umkristallisation aus absolutem Alkohol)

Eigenschaften:

farblose grössere Blättchen, starke Reizwirkung auf die Schleimhäute.

Benzoylecarbinolacetat.

Die Darstellung des Esters wurde zunächst nach den Angaben von C.Graebe (28) und H.Hunnius (29) versucht. Es sollte ω -Chlor- bzw. ω -Brom-Acetophenon in alkoholischer Lösung mit Kaliumacetat umgesetzt werden durch längeres Erhitzen. Weder diese Vorschriften noch längeres Stehenlassen in der Kälte^{x)} und anschliessendes Erhitzen führte zum Erfolg, die Lösung war gelb bis rotbraun gefärbt und ergab nach dem Ausgiessen in Eiswasser nur verharzte braune Schmierer neben etwas Ausgangssubstanz. Geringe Mengen des Acetats konnten erst erhalten werden, wenn die beiden Reaktionspartner wenige Minuten auf dem Wasserbad erhitzt und die Mischung sofort auf Eis ausgegossen wurde. Auf Grund dieser Beobachtung liess sich die Ausbeute bereits verbessern, wie das folgende Beispiel eines Versuches zeigt:

x) vorgeschlagen von G.R.Cebrian (30)

(30) G.R.Cebrian, Chem.Abstr. 42, 8176 f (1948)
G.R.Cebrian, Anales Espan., Ser. B. 44, 587/92 (1948)

Ansatz: 20 g ω -Brom-Acetophenon
20 g Kaliumacetat (frisch geschmolzen)
500 ccm absolutes Äthanol

Beide Substanzen werden in absolutem Äthanol gelöst und in der Kälte 6 Stunden stehen gelassen, dabei setzt Ausfällung von Kaliumbromid ein. Es wird dann innerhalb 5 Minuten bis auf 50° erhitzt und sofort in viel Eiswasser gegossen. Ein Teil des Ausgangsmaterials scheidet sich auf der wässrigen Schicht ab und wird zurückgewonnen. Nach kurzer Zeit kristallisieren etwa 5 g des Esters in derben rhombischen Blättchen aus, die aus Äther umkristallisiert werden^{x)}.

Ausbeute: 5 g Benzoylcarbinolacetat (22 % d.Th.)

Eigenschaften:

Fp. 40-45°. Graebe (28) gibt 44°, Zincke und Hunaeus (31) geben den Fp. mit 49° an. Der Ester ist unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in Äther und Alkohol, sehr schwer löslich in Petroläther.

Sehr gute Ausbeuten lieferte schliesslich die folgende, sich an die Angaben von G.R.Cebrian (31) anlehrende, verbesserte Darstellungsmethode:

Die siedenden gesättigten Lösungen von 30 g ω -Brom-Acetophenon in 100 g absolutem Äthanol und 18 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat in 200 g absolutem Äthanol werden heiss zusammen gegeben. Die Reaktion setzt augenblicklich ein unter Ausfällung von Kaliumbromid. Die Mischung wird noch 24 Stunden sich selbst überlassen, dann wird vom Kaliumbromid abgesaugt und die Lösung wegen der Temperaturempfindlichkeit des Ketolesters bei möglichst tiefer Temperatur im Vakuum eingeeengt.

Der verbleibende alkoholfreie gelbliche Rückstand wird in viel Eiswasser eingegossen, er erstarrt nach kurzer Zeit. Nach dem Absaugen wird mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 23 g (86% d.Th.). Als günstiges Lösungsmittel zum Umkristallisieren erweist sich Isopropanol, Fp. 40/45°.

x) Nach C.Graebe (28) soll aus Ligroin-Lösung umkristallisiert werden können; das war aber wegen der sehr schlechten Löslichkeitsverhältnissen unmöglich.

Analyse: $C_{10}H_{10}O_3$ (Mol-gew. 178,1)
 10,14 mg Subst.: 5,35 mg H_2O , 25,75 mg CO_2
 ber.: C 67,43% H 5,66%
 gef.: C 67,57% H 5,76%

Verseifung des Benzoylcarbinolacetats zum Benzoylcarbinol (30).

20 g Benzoylcarbinolacetat werden 2 Stunden in 100 cm 2 %iger methanolischer Salzsäure erhitzt. Danach wird das Methanol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 600 cm heisses Wasser gegeben, wobei teilweise Lösung erfolgt. Die verbleibende rote Schmiere wird abgetrennt, sie ist nicht zur Kristallisation zu bringen. Aus dem eisgekühlten Filtrat lassen sich 5,2 g Benzoylcarbinol gewinnen. Ausbeute: 34 % d.Th. Fp. $73/74^{\circ}$ (aus Wasser umkristallisiert). Das Carbinol besitzt stark reduzierende Eigenschaften, vornehmlich in alkalischer Lösung.

Modellversuch zur Prüfung des Platinkatalysators nach Adams:

Darstellung von 1-Phenyl-2-methylamino-äthan durch katalytische hydrierende Kondensation.

Zur Prüfung des Katalysators wurde die Herstellung des 1-Phenyl-2-methylamino-äthans (Fp. 173°) gewählt. Dieses ist bisher mittels hydrierender Kondensation noch nicht synthetisiert worden. Kütz und Schneider (32) reduzierten Acetophenonoxim mit Natriumamalgam und Alkohol.

Ansatz: 50 g Acetophenon
 400 cm Methylamin-Base in einem Alkohol-Wassergemisch (50%ig)
 500 mg PtO_2 -Katalysator (Adams)

Das im Vakuum rektifizierte Acetophenon sowie die leicht gekühlte Lösung der Methylamin-Base wird in den zuvor auf Dichtigkeit geprüften 1 Liter-Schüttelautoklaven gegeben und der Katalysator nachgespült. Der Autoklav wird unter 40 Atm. Wasserstoffdruck x) gesetzt. Nach 14-stündigem Stehen ohne Schütteln ist ein Druckabfall auf 38 Atm. zu beobachten, nach Beginn des Schüttelns setzt eine weitere rasche Wasserstoffaufnahme ein.

x) an Stelle des von Skita (24) zu ähnlichen Synthesen angegebenen Niederdrucks von 3 Atm.

Ausgangswert:		40 Atm. Wasserstoffdruck
nach	14 std. Stehen	38 Atm. Wasserstoffdruck
"	60 min. Schütteln	32 " " "
"	120 " "	25 " " "
"	180 " "	18 " " "
"	270 " "	15 " " "

Nach Abfall des Druckes auf 15 Atm. wird Wasserstoff wieder bis auf 40 Atm. aufgedrückt, doch kommt es dann während zweier Stunden zu keiner weiteren Wasserstoffaufnahme mehr.

Aufarbeitung:

Der Wasserstoffdruck wird abgelassen, der Katalysator abgesaugt und aus der gelblichen Lösung ohne Vakuum die überschüssige Methylamin-Base und der Alkohol auf dem Wasserbad und weiterhin im Luftbad abdestilliert, wobei sich auf der wässrigen Schicht eine gelblich-ölige Schicht abschied. Diese wird abgetrennt, in absolutem Äther aufgenommen und über Mangelisumsulfat getrocknet. Beim Zugabe von Äther-Salzsäure fällt sofort ein farbloser öliges Niederschlag aus, der bald grobkristallin wird. Fp. 173°. Der Äther wird abgesaugt und die Kristalle mit absolutem Äther nachgewaschen.

Aus den ätherischen Mutterlaugen können mit Äther-Salzsäure weitere Mengen eines öligen Niederschlags gewonnen werden. Das gelblich bis schwach rötlich gefärbte Öl erstarrt nach einem halben Tag und ist identisch mit dem zuerst gewonnenen Produkt vom Fp. 173°. (In der ätherischen Lösung sind auf Grund des Geruches noch geringe Mengen nicht umgesetzten Acetophenons vorhanden.)
Ausbeute: 30 g (54 % d.Th.) Fp. (nach dem Umkristallisieren aus abglattem Äthanol und nochmals aus Iso-propanol): 173°.

Analyse: $(C_9H_{13}N) \cdot HCl$ (Mol-gew. 171,7)

10,49 mg Subst.: 7,66 mg H_2O , 24,24 mg CO_2
4,61 mg " : 0,326 ccm H_2 (21°/758 mm)
10,15 mg " : 8,50 mg $AgCl$

ber.: C 62,95% H 8,21% N 8,16% Cl 20,65%
gef.: C 63,06% H 8,19% N 8,19% Cl 20,72%

Hydrierende Kondensation von Benzoylcarbinolacetat mit n-Butylamin.

Ansatz: 18 g {entspr. 0,1 Mol} Benzoylcarbinolacetat
 30 g {entspr. 0,4 Mol} n-Butylamin (98%ig)
 500 ccm abs. Äthanol
 1,5 g PtO_2 -Katalysator nach Adams

Vor Beginn der Hydrierung wird 1 g Katalysator in 200 ccm absolutem Äthanol aufgeschwemmt und reduziert.

Gleichzeitig werden die anderen Reaktionspartner in 300 ccm Alkohol zusammengebracht und unter Verschluss 3 Stunden bei $30-50^\circ$ stehen gelassen.

Hydrierung:	Gasvolumen: 500 ccm
Anfangsdruck	10 Atm., entspr. 5000 ccm H_2
nach 10 Min.	8,9 "
" 25 "	8,4 "
" 50 "	8,0 "
" 115 "	7,6 "
" 145 "	7,4 " entspr. 3700 ccm H_2

Nach erneuter Zugabe von 500 mg PtO_2 -Katalysator und Aufdrücken von 10 Atm. Wasserstoff erfolgt keine Wasserstoffaufnahme mehr.

Wasserstoffverbrauch: 1300 ccm, entspr. 0,055 Mol.

Aufarbeitung:

Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird das Lösungsmittel und der Überschuss an Amin im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur entfernt. Es hinterbleibt ein dunkles, grünliches Öl von stark bitterem Geschmack.

Eine kleine Menge dieses Öles wird in absolutem Äther gelöst und mit Äther-Salzsäure versetzt. Es erfolgt eine sofortige, hellbraune Ausfällung, die sich als tiefdunkles Öl absetzt. Dessen langsam verlaufende Kristallisation ist nach 2 Tagen beendet.

Die Kristalle sind unlöslich in Aceton und können vorteilhaft von der begleitenden, in Aceton löslichen Schmiere abgetrennt werden. Nach Umkristallisation aus wenig absolutem Äthanol werden weisse, filzige, sehr feine Nadeln erhalten. Fp. 230° (1 mal aus absolutem Äthanol umkristallisiert); Fp. $236-40^\circ$ (2 mal aus absolutem Äthanol umkristallisiert).

Das Chlorhydrat ist leicht wasserlöslich und löslich in Alkohol. Die Base kann aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrates durch Zusatz von Alkalilauge als Öl in Freiheit gesetzt werden. Ihr Geschmack ist schwach bitter.

Analyse: $C_{16}H_{28}N_2 \cdot 2 HCl$ (Mol-gew. 321,3)

6,610 mg Subst.: 5,53 mg H_2O , 14,53 mg CO_2

4,730 mg " : 0,351 ccm N_2 (21°/753 mm)

1,810 mg " : 1,620 mg $AgCl$

ber.: C 59,78% H 9,41% N 8,72% Cl 22,07%

gef.: C 59,59% H 9,36% N 8,53% Cl 22,14%

Hydrierende Kondensation von Benzoylcarbinolacetat mit Benzylamin.

Ansatz:	18 g (0,1 Mol)	Benzoylcarbinolacetat
	12 g (0,11 Mol)	Benzylamin (Merck, pur.)
	400 ccm	abs. Äthanol
	0,5 g	PtO_2 -Katalysator (Adams)

Die Hydrierung wurde bei normaler Temperatur durchgeführt. Der Wasserstoffdruck wurde wegen einer bei Niederdruck offenbar nicht überwindbaren Hemmung auf 100 Atm. gebracht.

Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel bei etwa 50° und 4 mm Vakuum abgezogen und das zurückbleibende dunkle Öl einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Bei 1 mm und 100-150° fielen drei Fraktionen an, der Rückstand bildet ein Harz.

Fraktion I (100°) 0,2 ccm farbloses Öl

Fraktion II (120-30°) 1,0 ccm leicht gelbliches Öl - bereits in der Vorlage kristallisierend.

Fraktion III (150°) 2,0 ccm gelbes Öl - nicht kristallin

Das Produkt der Fraktion II ist unlöslich in Äther; Fp. nach Auswaschen mit Äther: 95-98°. Es wird aus wenig absolutem Äthanol unkristallisiert, dann aus Äthanol unter Zusatz von wenig Äther: Fp. 100-103°.

Analyse: $(C_9H_{13}O_2N)_n$ (Mol-gew. 334,4)

11,71 mg Subst.:	8,17 mg H_2O , 27,72 mg CO_2
4,55 mg " :	0,325 ccm H_2 (22°/757 mm)
57,55 mg " :	8 ccm Benzol, $d_{20} = 0,879$
	$k = 2,57$ $= 0,064^\circ$

ber.: C 64,64% H 7,83% N 8,38%

gef.: C 64,60% H 7,81% N 8,24%

gef.: Mol-gew.: 329

Danach ist die Summenformel der isolierten Verbindung:
 $C_{18}H_{26}N_2O_4$.

Die Fraktion III besteht aus nicht umgesetztem Benzylamin.
 Fp. des Chlorhydrates: 250/55° (Misch-Schmelzpunkt ergab keine Depression).

Bei der Behandlung der absolut-alkoholischen Lösung der Base $C_{18}H_{26}O_4N_2$ mit einigen Tropfen rauchender Salzsäure fällt ein Hydrochlorid aus vom Fp. 250-255°, das laut Analyse und Mischschmelzpunkt identisch ist mit Benzylaminhydrochlorid.

Die wässrige Lösung der Base $C_{18}H_{26}O_4N_2$, mit bicarbonat-alkalischer Permanganatlösung versetzt, zeigt eine starke Reduktion innerhalb 1 Minute in der Kälte. Die Reaktion mit Fehling'scher Lösung ist negativ.

Hydrierende Kondensation von Benzoylcarbinolacetat mit Methylamin.

Die Darstellung der Methylamin-Base erfolgt wie üblich aus dem Chlorhydrat durch Erhitzen mit konzentriertem Alkali und Destillation der Base in eine durch Kältemischung gekühlte Vorlage mit absolutem Methanol.

Ansatz:	36 g (0,2 Mol)	Benzoylcarbinolacetat
	500 ccm	abs. Methanol
	30 g (1 Mol)	Methylamin-Base, gelöst in
		a. Methanol
	500 mg	F. Katalysator (Adams)

Die methanolischen Lösungen der Ester und des Methylamins werden bei Zimmertemperatur belassen und dann Wasserstoff bis auf 50 Atm aufgedrückt.

Hydrierung:

Anfangsdruck	50 Atm.
nach 10 Min.	45 "
" 30 "	44 "
" 60 "	43 "
" 90 "	43 "

Nach Stillstand der Hydrierung bei 43 Atm. wurden erneut 500 mg Katalysator zugegeben und der Druck auf 60 Atm. erhöht.

Anfangsdruck	60 Atm.
nach 2 Min.	56 "
" 10 "	55 "

Wasserstoffverbrauch (Gasvolumen 500 ccm):

- 1) 500 ccm bei 50 Atm., entspr. 25 ltr.
500 " " 43 " " 23 "

Verbrauch 2 Liter

- 2) 500 ccm bei 60 Atm., entspr. 30 ltr.
500 " " 55 " " 27,5 ltr.

Verbrauch: 2,5 Liter

Gesamtverbrauch: 4,5 Liter, entspr. 0,2 Mol.

Aufarbeitung:

Die nach der Hydrierung leicht grünliche Lösung wird vom Katalysator abgesaugt, Methanol und überschüssige Methylamin-Base werden bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum entfernt. Nach Entfernung fast allen Methanols setzte sich eine gelbe ölige Schicht ab, die nach etwa 2 Stunden teilweise kristallisierte. Die Kristalle werden nach Anreiben mit eisgekühltem Methanol abgesaugt und mit diesem nachgewaschen. Sie sind von charakteristischem bitterem Geschmack.

Ausbeute: 2,2 g.

Das grünliche methanolische Filtrat wird im Vakuum (4 mm, 30-35°) vom Lösungsmittel befreit. Aus dem hochviskosen, tiefgefärbten Rückstand, der einen ausserordentlich bitteren Geschmack zeigte, lässt sich durch Hochvakuumdestillation bei 1,5 - 2 mm und 60-65° (Wasserbad) ein schwach gelbliches Öl (5 ccm) abtrennen. Unter Eiskühlung erstarrt dieses schnell zu einheitlichen langen Nadeln vom Fp. 15-20°, die nach Reinigung durch nochmalige Hochvakuumdestillation nach der Analyse aus N-Methylacetamid bestehen.

Analyse:

11,17 mg Subst.:	9,50 mg H ₂ O, 20,14 mg CO ₂
8,25 mg " :	1,351 ccm N ₂ (20°/757 mm)
ber. für C ₃ H ₇ ON:	C 49,29% H 9,65% N 19,16%
gef.:	C 49,21% H 9,52% N 19,00%

Der Destillationsrückstand ist in Alkohol löslich, doch war aus der Lösung weder mit Hilfe der Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd (Brockmann) noch mit der Papierchromatographie eine weitere Substanz zu isolieren.

Die zuerst gewonnenen, bitter-schmeckenden Kristalle sind leicht löslich in Benzol und Äther, schwerlöslich in heissem Äthanol und Methanol (unter geringen Zersetzungserscheinungen). Sie werden aus siedendem Methanol umkristallisiert. Fp. nach weiterem dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol: 108-110° (Zers.)

Kristallform: Stäbchen und Balken, einheitliche Struktur. Die Bayer'sche Probe mit bicarbonat-alkalischem Permanganat ist positiv.

Eine methanolische Lösung der Substanz entfärbt eine absolut-alkoholische Lösung von Brom oder Jod.

Analyse: C₁₉H₂₂O N₂ (Mol-gew. 294,38)

12,04 mg Subst.:	7,94 mg H ₂ O, 34,20 mg CO ₂
4,30 mg " :	0,360 ccm N ₂ (20°/755 mm)

ber.:	C 77,51%	H 7,53%	N 9,52%
gef.:	C 77,52%	H 7,38%	N 9,69%

Beim mehrstündigen Verweilen in der Trockenpistole bei 80° und 4 mm Hg erfolgt kein Gewichtsverlust.

Die Substanz ist ausserordentlich empfindlich gegenüber Säuren und Sauerstoff. Selbst in Spuren bewirkt Salzsäure eine Gelbfärbung. Aufbewahrung über Calciumchlorid ist nicht möglich, da sogleich Verfärbung bzw. Zersetzung eintritt. Die Aufbewahrung muss daher über KOH und unter Stickstoff vorgenommen werden.

Versuche zur Salzbildung:

Mit Äther-Salzsäure fällt aus absolut-ätherischer Lösung ein gelber Niederschlag aus, der rasch ockerfarben wird und sich beim Absaugen an der Luft nach grün verfärbt. Selbst nach sofortigem Einbringen in absoluten Äthanol zersetzt sich der Niederschlag und bildet dunkelgrüne Schmierer.

Ebenso wenig ist eine Salzbildung als Tartrat oder Oxalat durchzuführen, auch dabei tritt Verschmierung ein.

Hydrierende Kondensation von Benzoylcarbinolacetat mit Methylamin bei Gegenwart von Wasser.

Ansatz: 18 g (entspr. 0,1 Mol) Benzoylcarbinolacetat
30 g (entspr. etwa 1 Mol) Methylamin-Base, gel. in
600 ccm 50 %igem Alkohol
500 mg PtO_2 -Katalysator nach Adams.

Der Ketolester wird in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit der verdünnt-alkoholischen Lösung der Base zusammen mit dem Katalysator in den Autoklaven gebracht.

Inhalt im Autoklaven = 600 ccm Flüssigkeit
Verfügbarer Gasraum = 400 ccm

Anfangsdruck	35 Atm. H_2
nach 5 Min.	33 " "
" 15 "	31 " "
" 45 "	29 " "
" 70 "	29 " "
" 110 "	29 " "

Wasserstoffverbrauch:

Inhalt bei 35 Atm.: 14 ltr. H_2
" " 29 " 11,6 ltr. H_2

Wasserstoffaufnahme:

2,4 Liter, entspr. etwa 0,1 Mol.

Die Hydrierung wird nach einstündigem Stillstand bei 29 Atm. unterbrochen. Die theoretisch berechnete Menge an Wasserstoff war aufgenommen worden.

Versuche zur Aufarbeitung:

Es wird vom Katalysator abfiltriert, unter Vakuum (4 mm) auf dem Wasserbad bei etwa 50-60° eingengt und der Überschuss an Methylamin-Base sowie der Alkohol abgezogen. Ein gelblich-braunes Öl setzt sich auf der verbleibenden

wässrigen Schicht ab; es wird ausgeäthert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers verbleibt ein gelb-braun gefärbtes Öl, welches basische Eigenschaften aufweist und stickstoffhaltig ist.

Aus der wässrigen Schicht kann nach dem Ansäuern mit Salzsäure noch überschüssiges Methylamin-Chlorhydrat zurückgewonnen werden.

Ein Versuch zur Reinigung des Öles mit Aktiv-Kohle blieb erfolglos.

Das Öl wurde einer Hochvakuumdestillation unterworfen und dabei versucht, verschiedene Fraktionen zu isolieren. Es konnte aber nur eine Fraktion in Form eines gelblich bis farblosen Öles vom Kp. 140° (0,01 mm) erhalten werden.

Versuche zur Salzbildung:

Beim Versetzen der absolut-ätherischen Lösung des obigen Öles mit abs. Äther-Salzsäure bildete sich ein fester, weisser, aber schnell bräunlich werdender Niederschlag, der alsbald in eine grüne Schmiere überging; eine Kristallisation war unmöglich.

Eine weitere Probe des öligen Destillats wurde in Pyridin eingebracht und mit Benzoylchlorid benzoyleiert. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen; es setzte sich dabei ein gelbes Öl ab, welches nach gründlichem Auswaschen des Pyridins mit Wasser kristallin erstarrte. Das Produkt wurde wiederholt aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Fp. 40° , Stickstoffprobe: negativ; sehr gut alkohollöslich.

Analyse: $C_{14}H_{10}O_3$

20,82 mg Substanz: 8,20 mg H_2O , 56,68 mg CO_2

ber.: C 74,33% H 4,45%

gef.: C 74,29% H 4,41%

Es handelt sich um Benzoesäureanhydrid.

Bei der in Pyridin vorgenommenen Acylierung konnte von dem kristallin erstarrenden Benzoesäureanhydrid eine weitere ölige Substanz abgesaugt werden, welche mit viel Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen und getrocknet wurde. Das nach dem Abdunsten des Äthers verbleibende Öl erstarrte nach etwa 2-stündigem Stehen im Eisschrank mit

wenig absoluten Äthanol kristallin. Fp. 92° .

Analyse: $C_{12}H_{18}O_4$ (Mol-gew. 346,4)

ber.: C 76,27% H 5,34% O 18,47%

gef.: C 76,25% H 5,34% O 18,41%

gef.: Mol-gew.: 347

Es handelt sich um Dibenzoyl-phenylglykol, Fp. 96° .

Literaturverzeichnis

1. The Plant Alkaloïds, Henry 4th Edn. 644-45
2. J.K. Gaddum, Brit.med.Journ. 1938 I, 719
3. H.Blaschko, D.Richter, H.Schlossman, Biochem.Journ. 31, 2187 (1937)
4. L.Knorr, P.Rössler, Ber.dtsch.chem.Ges. 5, 240-47 (1872)
5. M.G.Estlinger, Journ.Am.Chem.Soc. 72, 4792 (1950)
6. G.Hagelbush, K.Liebermeister, Angew.Chem. 64 389 (1952)
7. A.Mackenzie et all, Journ.clin.Endocrin. 11, 1045 (1951)
8. G.Hagelloch, K.Liebermeister, Z.f.Naturf. 6b, 147 (1951)
9. S.Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges. 22, 1152 (1889)
10. Z.Földi, Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 2267 (1930)
11. W.Leithe, Ber.dtsch.chem.Ges. 65, 660 (1932)
12. E.Späth, R.Göhring, Monatsh. 41, 319 (1920)
13. H.F.Manske, T.B.Johnson, Journ.Am.Chem.Soc. 51, 581 (1921)
14. L.Welsh, Journ.Am.Chem.Soc. 71, 3500 (1949)
15. K.Freudenberg, et all. Journ.Am.Chem.Soc. 54, 234 (1932)
16. G.Fodor et all. Journ.Org.Chem. 14, 337 (1949)
17. W.J.Close, Journ.Org.Chem. 15, 1131 (1950)
18. S.Gabriel, E.Leupold, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 2836 (1898)
19. D.B.P. 841 149 Kl 12 p, Gr.4 ausg.24.4.52. (Knoll AG., Dr.A.Wolf, Heidelberg); vgl. Schweizer Patent Nr. 266 997 v. 16.5.50 (P.Balmer, Liestal)
20. E.Fourneau, E.Benoit, Bull.Soc.Chim. 12 (V), 987 (1945); vgl. 35 (IV), 614 (1924)
21. C.Mannich, F.Schmidt, Arch.Pharmacie 266, 74 (1928)
22. E.Zemplén, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 1832 (1936)
23. E.v.Bandrowski, Monatsh.f.Chem. 8, 475 (1887) ref.Ber.dtsch.chem. Ges. 20 8719
24. A.Skita, E.Keil, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 1453 (1928)
25. D.R.P. 617 536, Knoll AG., (W.Klavehn) v.26.8.35.
26. F.L.Halm, E.Thieler, Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 671 (1924)
27. R.Möhlau, Ber.dtsch.chem.Ges. 15, 2464 (1882)
28. C.Graebe, Ber.dtsch.chem.Ges. 4, 35 (1871)
29. H.Hunnius, Ber.dtsch.chem.Ges. 10, 1488, 2010 (1877)
30. G.R.Cebrian, Chem.Abstr. 42, 8176 f (1948); Analas Esp., Ser.B 44 587/92 (1948)
31. T.Zincke, P.Hunaeus, Ann. 216, 286, 323 (1883)
32. A.Kötz, H.Schneider, Journ.pr.Chem. (2) 90, 138 (1914)

Zusammenfassung

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

- 1.) Ringschliessungsreaktionen zwischen Ephedrin und Schwefelkohlenstoff können entweder zu 2-Thion-Oxazolidonen oder zu 2-Thion-Thiazolidonen führen.
- 2.) Das Dithiokarbinat des Ephedrins als primäres Reaktionsprodukt zwischen Ephedrin und CS_2 liefert beim Erhitzen unter Schwefelwasserstoffabspaltung 2-Thion-3,4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidon.
- 3.) Das isomere 2-Thion-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidon wird durch eine Ringweiterungsreaktion des leicht zugänglichen N-Methyl-1-phenyl-propan-1,2-epimids mit Schwefelkohlenstoff erhalten. Daneben fällt eine geringe Menge eines Dehydrierungsproduktes, des 2-Thion-3,4-Dimethyl-5-phenyl- Δ -Dihydrothiazolons, an.
- 4.) Das wasserunlösliche 2-Thion-3,4-Dimethyl-5-phenyl-thiazolidon wird als Jodmethylat (leicht wasserlöslich. Sein Thiazolidonring ist ausserst beständig, er erfährt selbst mit konzentrierten Säuren oder Laugen keine Sprengung. Die Reduktion mit Na und Alkohol führt zum lokalanaesthetisch wirksamen 3,4-Dimethyl-5-phenyl-thiazolidin.
- 5.) Der Dreiering des N-Methyl-1-phenyl-propan-1,2-epimids wird in seinem Reaktionsverhalten und in seiner Öffnungstendenz untersucht:
Bei Permethylierung mit Methyljodid erfolgt ein Abbau zu Tetramethyl-ammoniumjodid.
Bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Na_2CO_3 erfolgt die Bildung von O-Benzoyl- ψ -Ephedrin. Bei der analogen Reaktion mit Toluolsulfochlorid erfolgt eine einfache Anlagerung des Säurechlorides ohne Hereinnahme von Wasser in den Reaktionsgang.
- 6.) Für das 2-Imido-3,4-Dimethyl-5-phenyl-thiazolidon wird eine neue Herstellungsmethode aus N-Methyl-1-phenyl-propan-1,2-Epimid und Thioharnstoff oder Ammoniumrhodanid angegeben. Zur Charakterisierung werden das Jodmethylat hergestellt sowie die kristallinen freien Basen sowohl der Razeinverbindung wie auch der optisch aktiven, dem (-)-Ephedrin entsprechenden Form gewonnen. Das Ringsystem

des 2-Imido-3,4-Dimethyl-5-phenyl-thiazolidons ist ähnlich stabil wie das der entsprechenden 2-Thionverbindung.

A n h a n g

Azetophenon und Methylamin liefern bei der hydrierenden Kondensation mit Hilfe von Aluminium und Alkohol-Wasser kein 2,1-Hydramin, sondern ein Hydrazinderivat.

Die versuchte Darstellung von 2,1-Hydraminen aus Benzoylkarbinol und primären Aminen durch katalytische, hydrierende Kondensation verläuft nicht im Sinne der Erwartung:

Mit Butylamin bildet sich 1-Phenyl-1,2-butyl- amino- Ethan, mit Benzylamin unter Benzylgruppenabspaltung eine Verbindung $C_{18}H_{26}O_4N_2$, mit Methylamin eine Verbindung $C_{19}H_{22}ON_2$. Die Konstitution der beiden letzten Körper wird diskutiert.

Lebenslauf.

Am 13. April 1921 wurde ich als Sohn des Lehrers Albert Schweitzer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schaefer in Kastellaun, Bez. Koblenz geboren.

Ich besuchte das Gymnasium zu Merzig/Saar, nach dem Tode meines Vaters 1935 die Oberrealschule in Koblenz und später die Oberschule in Simmern/Hunsrück, wo ich im Februar 1940 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einer kurzen Arbeitsdienstzeit begann ich das pharmazeutische Praktikum in der Schloss-Apotheke in Kastellaun (Hunsrück) und wurde nach vier Monaten im Februar 1941 zum Wehrdienst einberufen. Nach vierjähriger Gefangenschaft nahm ich das pharmazeutische Praktikum in der gleichen Apotheke wieder auf. Das pharmazeutische Vorexamen bestand ich im September 1948.

Ich begann das Pharmazie-Studium im Sommersemester 1949 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt. Ende März 1952 legte ich das pharmazeutische Examen ab und begann zwei Monate später, in Mainz mit der vorliegenden Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Albers.

Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen der folgenden Herren Professoren:

Albers, Ehrhardt, Kuschinsky, Rochelmeyer.
in Frankfurt:

Csorny, Dänzer, Honerjäger, Horner, Laubender,
Montfort, Rohmann, Schreiber, Weitz, Wieland.

